

総説

Fibrodysplasia ossificans progressiva研究の最近の知見と看護的課題
—FOPの遺伝子研究と看護に関する文献—桑田 弘美¹、白坂 真紀¹、桑田 一夫²¹滋賀医科大学医学部看護学科臨床看護学講座、²岐阜大学人獣感染防御研究センター

要旨

本研究の目的は、FOP (Fibrodysplasia ossificans progressiva 進行性骨化性線維異形成症：以下FOP) に関する先行研究を検討し、これまでの研究の経過と最近の知見及び看護的課題を考察した。Pub Medで、キーワード「fibrodysplasia ossificans progressiva, gene」、「fibrodysplasia ossificans progressiva, nursing」で検索した。その結果、遺伝子研究では「現象の記述」、「遺伝子探索」、「増殖性の関連でBMPに着目」、「ACVR1変異の発見」と4分野に分けられ、BMP (異所性骨誘導因子) 関連の遺伝子の研究からACVR1が責任遺伝子として特定され、看護系雑誌では、40年前にMOP (進行性骨化性筋炎) の看護としてケアプランが紹介されていた。論理的創薬の手法による薬剤 (栄養素) 探索とFOP患児と家族への包括的生活支援に関する示唆を得た。

キーワード：FOP、遺伝子研究、異所性骨化、稀少難病、生活支援

1. はじめに

FOP (Fibrodysplasia ossificans progressiva 進行性骨化性線維異形成症：以下FOP) は、全身の筋組織で骨化が進行する (異所性骨化) 病気で小児期に発症し、発生頻度は200万人に1人、日本には約60人の患者がいると言われている¹⁾。常染色体優性遺伝という形で遺伝することが分かっているが、突然変異によることも多い。昭和48年 (1973年) に漫画家故手塚治虫が医学生だった頃に授業で学んだことを、「ブラックジャック」の「からだか石に…」という表題で週刊少年チャンピオンに上梓した疾患としても知られている (作品中は「進行性骨化性筋炎」)²⁾。

海外では、1740年に英国の内科医J. Frekeが初めてFOPの特徴を説明してから、2006年にKaplanがFOPの責任遺伝子を特定するまでに約250年が経過している³⁾。

筆者らは小児の在宅ケアをライフワークとして研究を行ってきたが、その際に稀少難病と呼ばれるFOP患児の家族に関わるようになった。2007年に難治性疾患克服研究事業に指定され、治療法の開発に希望を繋いだ。成長とともに病状が進行し、骨化が四肢・末端に広がっていくと、患者はどの姿勢で全身の骨化を迎えるかを選択しなければならない現状は変わっていない。FOP患児の生活の実態は、メディアで報道されることはあるが、実態調査として研究されたものはほとんどない。

そこで、今回はまず、FOPとはどんな難病であるのか、どこまで研究が進められているのか、看護の課題を含め最近の知見を報告する。

2. FOP研究に関するPub Medによる文献検索

FOPの症例と遺伝子レベルの研究に関する先行研究を、キーワード「fibrodysplasia ossificans progressiva, gene」としてPub Medで検索した結果、82文献がヒット、英語以外の言語と対象疾患以外のものを除外して60文献を入手した。また、キーワード「fibrodysplasia ossificans progressiva, nursing」としてPub Medで検索した結果、5文献がヒット、英語以外の言語と対象疾患以外のものを除外して2文献を入手した。

それぞれの文献により、FOPの遺伝子研究の経過と最近の知見、海外看護系雑誌によるFOPに関する知見と看護的課題について考察した。

3. FOPの概要

1) FOPの診断・治療

発病は2~3歳、生後拇指部分が外反拇指のように変形していることが特徴で、異所性骨化は生後数年たってから出現する。最初は頸部・体幹部を中心に骨化が始まり、四肢・末梢に向かって拡がっていく。1933年に死亡した患者がFOP研究に役立ててほしいと死後の自分の全身の骨を提供した (図1参照)⁴⁾が、関節周囲の筋肉が骨化し、運動機能が奪われていく状況が推察される。遺伝子変異が発見されてから迅速な診断が可能となったが、それまでは診断がつくまでに平均4年、6人以上の医師の診察を要したという報告がある。多くは腫瘍の出現によって両親が気づき、受診をする。

治療は小児科あるいは整形外科で、主にフレア

アップ（骨化の特徴で説明）の症状を緩和させる目的で行われ、進行を防ぐための有効な手段はない。

2) 骨化の特徴

骨化が始まる前に、フレアアップと呼ばれる発赤・熱感・圧痛を伴った腫脹が出現し、その度に異所性骨化が徐々に広がり、関節の可動性が失われる。

腫脹は主に外傷や打撲、感染を契機に出現し、筋肉内注射・局所麻酔・抜歯・生検・手術などがフレアアップの誘因になると言われている。フレアアップ出現の際には疼痛を伴うことが多く、このフレアアップを繰り返しながら骨化が進行する。関節が動かなくなった角度によって、様々な症状が出現し、10代から20代にかけて実用的な歩行が困難となる。

骨化の順番は、ほぼ一定しており、頸椎、脊椎、肩関節、股関節、肘関節、膝関節、手関節、足関節、顎関節であり、心臓・消化管・横隔膜・舌などの筋肉には生じない。



図1. FOPにおける異所性骨化
25歳時(左)と40歳死亡時(右)の骨化
(College of Physicians of Philadelphia)⁴⁾

3) 合併症

異所性骨化による胸郭の動きが制限されて、呼吸機能低下時に肺炎に罹患すると生命に危険を及ぼすことがあり、顎関節の硬直で通常の食事ができなくなることによる低栄養状態となる場合がある。

4) 日常生活での注意

外傷や感染を予防することが重要である。例えば、転倒を防ぐために人ごみを歩かない、歯科治療をしないよう虫歯を予防する、手洗いやうがい徹底して感染予防に心がけることである。

4. FOPの遺伝子研究の経過

60文献は大きく4分野の「現象の記述」、「遺伝子探索」、「増殖性の関連でBMPに着目」、「ACVR1変異

の発見」に分けられた。

1) 現象の記述 (8文献)

1974年にRogers、1982年にはConnorが、FOP患児の出生が親の年齢の影響を受けていると述べていた。1993年には病変部の生検がフレアアップを誘発することを指摘され、その後画像診断や症状の特徴について報告されている。2005年には脊椎病変とBMP (Bone morphogenetic protein: 異所性骨誘導因子、以下BMP)の異常を報告している(表1参照)。

2) 遺伝子探索 (5文献)

原因遺伝子の探索は1990年代から始まり、BMPが骨の増殖に関与していること、染色体異常、骨化が腫瘍性の増殖という視点から探索している(表2参照)。

3) 増殖性の関連でBMPに着目 (27文献)

骨肉腫が腫瘍細胞の増殖によることから、増殖性に着目している。BMPについて多くの研究がなされているが、骨芽細胞を分化誘導することが見出され、多くのBMP関連の遺伝子の研究がおこなわれている(表3参照)。

4) ACVR1変異の発見 (20文献)

2006年にKaplanの研究グループによって、FOPの原因がBMP1型レセプターのACVR1/ALK2の突然変異によることが発見された。変異としては617G>A、R206H、G356D、605G>T(非定型)、983G>A(非定型)などが見出されている(表4参照)。

5. 海外看護系雑誌によるFOPに関する記述

School Nurse Newsでは、稀少難病の一つとしてFOPの概要を解説し、IFOPA(国際FOP協会)の紹介をしている。

Nursing Clinics of North Americaでは、Jonesが22歳女性のMOP(Myositis Ossificans Progressiva: 進行性骨化性筋炎、以下MOP)の事例報告をしている。FOPは以前はMOPと表現され、看護系雑誌で1969年に発表されたものである(表5参照)。

この事例報告では、6歳から22歳までの経過、治療法の紹介(手術、放射線療法、ラジウムインプラント、高炭水化物・ケトン誘発食としての食事療法、超短波、超音波、ビタミンB・E混合療法、クエン酸水素ナトリウムの配合低カルシウム療法、ステロイド療法)、症状、ナーシングケアプランが報告されている。対象者は生検した左大腿部、右股関節と右大腿部、下顎部の骨化が進み、ナーシングケアとして、身体の保清・食欲・排泄・精神的支援・理学療法・レクリエーション・家族支援が計画されていた。反抗したり、うつ状態に

なることがあったが、声かけなどの精神的ケアを行ったということであった。

6. FOP の遺伝子研究の経過と最近の知見

FOP の原因は ACVR1 遺伝子の 617G>A や R206H 変異が、受容体のセリン・スレオニンキナーゼ活性を制御する GS ドメイン内にあるため、その立体構造が変化し、持続的に活性化されることによる。また、他にも同じ ALK2 遺伝子の異なる部位の変異も見出され、臨床症状が異なる事が報告されている³⁷⁾。遺伝子の変異として、線維増殖性病変から BMP の異常を見出し、BMP に関連する遺伝子の研究が行われてきた。BMP は、NOG (noggin gene) などとともに、TGF- β signaling pathway のファミリーであり、多くの細胞に対し増殖・分化を制御する働きを持つ。その BMP の細胞膜受容体の一つである ACVR1/ALK2 が責任遺伝子として同定されたのである³⁸⁾³⁹⁾。しかし、ACVR1 には、617G>A の他に別の部位の変異も発見されていることから、正確な診断や臨床症状との関連も含め、FOP の治療に向けた取り組みが期待される。

筆者らは、原因遺伝子が特定され、その遺伝子がコードする蛋白質の立体構造が決定することで、論理的創薬の手法で立体構造異常を改善する物質を特定しているところである。SBDD (Structure-based drug design: 蛋白質の立体構造に基づく薬剤探索、以下 SBDD) を行い、ACVR1 に影響する栄養素を特定する。これまでの準備的な計算結果、*in silico* 探索で、5種類の化合物が選出された。その内の一つ Tyramine は、チョコレートや特定の食物に多く含まれていることが分かっている。今後 600 万種類以上のデータベースを用いて本格的な計算を行う予定である。

7. 海外看護系雑誌による FOP に関する知見と看護的課題

日本では、FOP に関する看護研究は全く行われていない。海外看護系雑誌でも疾患の説明のみであり、ナーシングケアプランとして記述されていたのは 40 年

前であった。その当時は、病変部位の生検などフレアアップを引き起こすような侵襲のある処置も行われていた。日常生活支援を中心にケアプランが立てられており、対象者の生活の不自由さに向けた身体的・精神的支援を行っていたが、感染予防へのケアプランはなかった。FOP は骨化によって、様々な内臓機能の障害も現れる。下顎が骨化すれば開口困難、食事摂取困難となり、栄養低下に陥る危険性、肺の周囲を骨が覆うことで、呼吸機能の低下による呼吸障害の危険性がある。転倒による外傷も起こしやすく、歩けても疲れたからと座って休むことができず、疲れやストレスを貯めやすくなる⁴⁰⁾。感染症や外傷は、フレアアップを誘発するため防ぐことが重要である。

FOP 患児と家族へのケアとして、日常生活支援、感染予防・安全確保への支援をする必要がある。

FOP 患児とその家族は患者会を立ち上げて、少しでも多くの人にこの病気を知ってもらいたいと難病指定を願って活動し、2007 年に難治性疾患克服研究事業に指定された。生活の困難さに合わせた支援を考えているが、患者会で関わった患児や家族は「もどに戻りたい」という願いを強く持っている。今後は、こうした患児と家族の生活の実態調査を行い、FOP 患児への包括的生活支援に向けた取り組みを目指している。

8. おわりに

FOP は、身体の筋肉や腱、関節包、靭帯などに異所性骨化が生じ、運動の自由を奪うという難病である。FOP 患児への包括的生活支援を目指し、実態調査及び SBDD を進めていきたい。

表1. 現象の記述

① Schaffer AA, (Kaplan FS), et al: Spine30(12), 1379-85, 2005 ⁵⁾	FOP患者には先天的な脊椎障害を示し、NOG (TGF-β signaling pathwayの一つ)の変異は見られなかったが、BMP (異所性骨誘導因子) に異常がみられた。
② Debeney-Bruyer C, Chikhani L, et al: Int J Oral Maxillofac Surg27(4), 299-302, 1998 ⁶⁾	顎顔面の領域に限局が明らかになったFOP (進行性骨化性筋炎) のケース紹介。
③ Delatycki M, Rogers JG: Clin Orthop Relat Res(346), 15-18, 1998 ⁷⁾	FOPは常染色体優性の障害であり、多くは新しい遺伝子変異による。
④ Shafritz AB, (Kaplan FS), et al: N Engl J Med335(8), 555-561, 1996 ⁸⁾	FOP患者の末梢血でBMPの増加を発見。
⑤ Gülaldi NC, Elahi N, et al: Tc-99m MDP scanning in a patient with extensive fibrodysplasia ossificans progressive. Clin Nucl Med20(2), 188-190, 1995 ⁹⁾	FOPをシンチグラムで画像診断した。
⑥ Kaplan FS, Tabas JA, et al: J Bone Joint Surg Am75(2), 220-230, 1993 ¹⁰⁾	拇指の先天異常と異所性骨化はFOPの特徴であるが、病変生検は避けるべきである。
⑦ Connor JM, Evans DA: J Med Genet19(1), 35-39, 1982 ¹¹⁾	英国の44人のFOP患者で変異率は100万人に1.8人であり、親の年齢が影響している。
⑧ Rogers JG, Chase GA: J Med Genet16(2), 147-148, 1979 ¹²⁾	出生と親の年齢を調査した結果、42人のFOP患者の38人に親の年齢の影響を示した。

表2. 遺伝子探索

① Sukov WR, Franco MF, et al: Skeletal Radiol37(4), 321-327, 2008 ¹³⁾	骨化性筋炎とブラウン腫瘍とケルヒム症には、UPS6が関与している。
② Leithner A, Weinhaeusel A, et al: Virchows Arch446(4), 438-441, 2005 ¹⁴⁾	骨化性筋炎は腫瘍性であるが、その腫瘍性の起源がポリクローナルによる。
③ Lucotte G, Bathelier C, et al: Genet Couns11(4), 329-334, 2000 ¹⁵⁾	FOPの原因遺伝子が染色体17q21-22にある。
④ Feldman G, (Kaplan FS), et al: Am J Hum Genet66(1), 128-135, 2000 ¹⁶⁾	FOPの原因遺伝子が染色体4q27-31にある。
⑤ Rao VV, Löffler C, et al: Hum Genet90(3), 299-302, 1992 ¹⁷⁾	BMP2AがTGF-βのスーパーファミリーに属し、軟骨や骨の発生に関与している。

表3. 増殖性の関連でBMPに着目

① Billings PC, (Kaplan FS), et al: J Bone Miner Res23(3), 305-313, 2008 ¹⁸⁾	FOP患者からとった結合組織の細胞では、骨への分布が進んでおり、BMPの制御に異常がみられた。
② Feldman GJ, (Kaplan FS), et al: Am J Med Genet A143(7), 699-706, 2007 ¹⁹⁾	脊椎に異常や異所性の骨化がみられる子どもには、BMP4とBMP5が過剰発現している。
③ Kaplan FS, Fiori J, et al: Ann N Y Acad Sci1068, 54-65, 2006 ²⁰⁾	FOPでは、BMP4のシグナリングパスウェイの制御異常がみられる。
④ Fontaine K, Sémonin O, et al: Genet Couns16(2), 149-154, 2005 ²¹⁾	フランスのFOPの家系では、Noggin遺伝子に異常がみられた。
⑤ Glaser DL, (Kaplan FS), et al: J Bone Joint Surg Am85-A(12), 2332-42, 2003 ²²⁾	Noggin muteinを生体内に挿入すると、BMP4によって引き起こされた異所性の骨化が抑制される。
⑥ Ahn J, (Kaplan FS), et al: Clin Orthop Pelat Res(406), 205-213, 2003 ²³⁾	FOPでは、NF-kappaBの制御異常が原因ではない。
⑦ Van den Wijngaard A, Pijpers MA, et al: J Bone Miner Res14(8), 1432-41, 1999 ²⁴⁾	骨の形成にBMP4遺伝子における2つのプロモーターを機能的に特徴づけた。
⑧ Shore EM, (Kaplan FS), et al: Calcif Tissue Int63(3), 221-229, 1998 ²⁵⁾	BMP4の分子構造と転写制御を調べた。
⑨ Kaplan FS, Shore EM: Bone19(1 Suppl), 13S-21S, 1996 ²⁶⁾	BMPとC-FOSが軟骨内の骨形成のシグナルである。

他18文献は省略

表4. ACVR1 変異の発見

① Lee DY, Cho TJ, et al: J Korean Med Sci24(3), 433-437, 2009 ²⁷⁾	孤発性の韓国のFOP患者には、ACVR1遺伝子の変異 (R206H, c617G>A) がある。
② Lucotte G, Houzet A, et al: Genet Couns20(1), 53-62, 2009 ²⁸⁾	FOPにおいて、NogginとACVR1の両方に変異があった。
③ Petrie KA, Lee WH, et al: PLoS One4(3), e5005, 2009 ²⁹⁾	ACVR1の新しい変異 (c. 605G>T, c. 983G>A) が、2人のFOP患者の非定型的な症状の原因となる。
④ Kaplan FS, Shen Q, et al: J Bone Miner Metab26(6), 521-530, 2008 ³⁰⁾	FOPにおける骨の形態異常において、ACVR1に変異があった。
⑤ Fukuda T, Kohda M, et al: J Biol Chem284(11), 149-156, 2008 ³¹⁾	ALK2が活性化しSMAD1/5が増えると、FOPにおいてBMPのシグナリングを誘導する。
⑥ Furuya H, Ikezoe K, et al: Am J Med Genet A146A(4), 459-463, 2008 ³²⁾	FOP患者にACVR1のR206Hだけではなく、G356Dの異常もあった。
⑦ Kaplan FS, Groppe J, et al: Ann N Y Acad Sci1116, 113-133, 2007 ³³⁾	形態形成のレセプター遺伝子の形態異常として、ACVR1、ALK2、BMPの異常がある。
⑧ Shore EM, (Kaplan FS), et al: Nature genetics38(5), 525-527, 2006 ³⁴⁾	遺伝性及び孤発性のFOPの原因は、BMP type 1 レセプターであるACVR1の繰り返しの変異による。

他12文献は省略

表5. 海外看護系雑誌によるFOPに関する記述

① Ilardi D: School Nurse News24(2), 16-21, 2007 ³⁵⁾ ② Jones B, Love B, Crosbie D: Nurs Clin North Am4(1), 189-196, 1969 ³⁶⁾	NORD (全米稀少難病機構) による稀少難病一つとしてFOPの概要を解説、進行性骨化性筋炎として概要を解説し、看護計画の一例を提示。
--	---

文献	1) 片桐岳信: 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 研究における最近の進歩、難病と在宅ケア13(2)、55-58、2008 2) 手塚治虫: ブラックジャック第70話「からだか石に…」 週刊少年チャンピオン4月28日号、1975 3) Kaplan FS, Merrer ML, et al: Fibrodysplasia ossificans progressiva. Best Practice & Research Clinical Rheumatology22(1), 191-205, 2008 4) Shafritz AB, Kaplan FS, et al: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. N Engl J Med335(8), 555-561, 1996 5) Schaffer AA, Kaplan FS, et al: Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome: clues from the BMP signaling pathway. Spine30(12), 1379-85, 2005 6) Debeney-Bruyere C, Chikhani L, et al: Myositis ossificans progressiva: five generations where the disease was exclusively limited to the maxillofacial region. A case report. Int J Oral Maxillofac Surg27(4), 299-302, 1998 7) Delatycki M, Rogers JG: The genetic of fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Relat Res(346), 15-18, 1998 8) 前掲書4) 9) Gülaldi NC, Elahi N, et al: Tc-99m MDP scanning in a patient with extensive fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Nucl Med20(2), 188-190, 1995 10) Kaplan FS, Tabas JA, et al: The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. J Bone Joint Surg Am75(2), 220-230, 1993 11) Connor JM, Evans DA: Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet19(1), 35-39, 1982 12) Rogers JG, Chase AG: Parental age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Med Genet16, 147-148, 1979 13) Sukov WR, Franco MF, et al: Frequency of USP6 rearrangements in myositis ossificans, brown tumor, and cherubism: molecular cytogenetic evidence that a subset of “myositis ossificans-like lesions” are the early phases in the formation of soft-tissue aneurismal bone cyst. Skeletal Radiol37(4), 321-327, 2008 14) Leithner A, Weinhaeusel A, et al: Evidence of a polyclonal nature of myositis ossificans. Virchows Arch446(4), 438-441, 2005 15) Lucotte G, Bathelier C, et al: Localization of the gene for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) to chromosome 17q21-22. Genet Couns11(4), 329-334, 2000 16) Feldman G, Li M, et al: Fibrodysplasia ossificans progressive, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. Am J Hum Genet66(1), 128-135, 2000 17) Rao VV, Löffler C, et al: The gene for bone morphogenetic protein 2A (BMP2A) is localized to human chromosome 20p12 by radioactive and nonradioactive in situ hybridization. Hum Genet90(3), 299-302, 1992 18) Billings PC, Fiori JL, et al: Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). J Bone Miner Res23(3), 305-313, 2008 19) Feldman GJ, Billings PC, et al: Over-expression of BMP4 and BMP5 in a child with axial skeletal malformations and heterotopic ossification: a new syndrome. Am J Med Genet A143(7), 699-706, 2007	20) Kaplan FS, Fiori J, et al: Dysregulation of the BMP-4 signaling pathway in fibrodysplasia ossificans progressiva. Ann N Y Acad Sci1068, 54-65, 2006 21) Fontaine K, Sémonin O, et al: A new mutation of the noggin gene in a French Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) family. Genet Couns16(2), 149-154, 2005 22) Glaser DL, Economides AN, et al: In vivo somatic cell gene transfer of an engineered Noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification. J Bone Joint Surg Am85-A(12), 2332-42, 2003 23) Ahn J, Feldman G, et al: Exoneration of NF-kappaB dysregulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop Pelat Res(406), 205-213, 2003 24) Van den Wijngaard A, Pijpers MA, et al: Functional characterization of two promoters in the human bone morphogenetic protein-4 gene. J Bone Miner Res14(8), 1432-41, 1999 25) Shore EM, Xu M-q., et al: The human bone morphogenetic protein 4 (BMP-4) gene: molecular structure and transcriptional regulation. Calcif Tissue Int63(3), 221-229, 1998 26) Kaplan FS, Shore EM: Bone morphogenetic proteins and C-FOS: early signals in endochondral bone formation. Bone19(1 Suppl), 13S-21S, 1996 27) Lee DY, Cho TJ, et al: ACVR1 gene mutation in sporadic Korean patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Korean Med Sci24(3), 433-437, 2009 28) Lucotte G, Houzet A, et al: Mutations of the noggin (NOG) and of the activin A type 1 receptor (ACVR1) genes in a series of twenty-seven French fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) patients. Genet Couns20(1), 53-62, 2009 29) Petrie KA, Lee WH, et al: Novel mutations in ACVR1 result in atypical features in two fibrodysplasia ossificans progressive patients. PLoS One4(3), e5005, 2009 30) Kaplan FS, Shen Q, et al: Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). J Bone Miner Metab26(6), 521-530, 2008 31) Fukuda T, Kohda M, et al: Constitutively activated ALK2 and increases SMAD1/5 cooperatively induce bone morphogenetic protein signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Biol Chem284(11), 149-156, 2008 32) Furuya H, Ikezoe K, et al: A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H). Am J Med Genet A146A(4), 459-463, 2008 33) Kaplan FS, Groppe J, et al: Morphogen receptor genes and metamorphogenesis: skeleton keys to metamorphosis. Ann N Y Acad Sci1116, 113-133, 2007 34) Shore EM, Kaplan FS, et al: A recurrent mutation in the BMP type 1 receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. Nature genetics38(5), 525-527, 2006 35) Ilardi D: Rare and real illnesses that affect our students. School Nurse News24(2), 16-21, 2007 36) Jones B, Love B, Crosbie D: The patient with myositis ossificans progressiva. Nurs Clin North Am4(1), 189-196, 1969 37) 片桐岳信: 国内のFOP患者で同定された新しいAKL2変異の生化学的解析、平成20年度第2回班会議報告、2008 38) Kaplan FS: Why do some people from two skeletons? 特別講演 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病理生理部門後援、埼玉医科大学雑誌35(1)、83-84、2008 39) Early Diagnosis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. Pediatrics121(5), e1295-e1300, 2009 40) 渡久地優子: 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) [第1部] 筋肉が骨になる病気を病んで。 難病と在宅ケア13(10)、40-42、2008
----	--	--