

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

マレイン酸ペルヘキシリンの骨化抑制効果に関する臨床研究

研究分担者 鬼頭浩史 名古屋大学整形外科講師

研究要旨：薬効スクリーニング法にてマレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）が C2C12 細胞における BMP シグナル（ID1 のプロモーター活性）を抑制することを前臨床試験で確認した。FOP における骨化予防薬としての可能性を検討するために、5 名の FOP 患者に 1 年間 PexSig を内服投与し、新たな骨化の有無を whole body CT および血清中の骨形成マーカーを用いて評価した。結果、薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。3 例では CT 上、明らかな骨化を認めなかったが、2 例では 150ml 以上の骨量の増大を認め、それぞれ内転筋および腸腰筋に明らかな骨化を認めた。血清アルカリフスファターゼおよび骨型アルカルフォスファターゼは骨化を認めなかった 3 例では有意な変化がなかったが、骨化を生じた 2 例では著明に上昇した。

A. 研究目的

FOP における進行性の異所性骨化を抑制する治療法は確立されていない。前臨床試験にてカルシウム拮抗薬であるマレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）が C2C12 細胞における BMP シグナル（ID1 のプロモーター活性）を抑制することを確認した。本研究では PexSig の FOP における骨化予防薬としての可能性を検討するために、5 名の FOP 患者に 1 年間 PexSig を内服投与して新たな骨化の有無を評価した。

B. 研究方法

名古屋大学附属病院倫理委員会の承認を得たのち、5 名の FOP 患者に同意を得て研究を開始した。薬剤投与前に whole body CT にて全身の骨量を測定し、血液検査にて全身状態をチェックするとともに血清アルカリフスファターゼ（ALP）骨型アルカルフォスファターゼ（BAP）およびオステオカルシン（OC）のベースラインデータを評価した。

次いで、PexSig を 100mg/日から内服投与し、定期的に薬剤の血中濃度を測定することによりそれぞれの投与量を決定した。安全性の評価は薬剤副作用の有無、定期的な血液検査にて評価した。また、flare up の有無、血清中の骨形成マーカー（ALP、BAP、OC）および whole body CT による骨量の測定により評価した。

C. 研究結果

安全域の血中濃度を保ちながら薬剤を投与したところ、PexSig 投与量は 1 日あたりそれぞれ 14mg、75mg、100mg、150mg、200mg と個々に大きな差があった（Table 1）。薬剤に起因すると思われる副作用はなく、血液検査所見（血算、生化学、炎症反応など）に異常を認めるものもいなかった。

有効性に関しては、flare up は認めた 2 例（症例 2、3）では、whole body CT にて骨量の増大を認め、ALP および BAP は上昇した。残りの 3 例は経過中 flare up を認め

ず、骨量、骨形成マーカーに明らかな変化を認めなかった (Table 1)。症例 2 では内転筋に、症例 3 では腸腰筋に明らかな骨化を認めた (Fig. 1、2)

Table 1

	年齢(歳)	性別	服用量	骨量(mL)
症例 1	36	男	150mg/日	+8
症例 2	26	男	200mg/日	+165
症例 3	18	女	75mg/日	+297
症例 4	18	女	100mg/週	+23
症例 5	19	男	100mg/日	-70

Fig. 1 (症例 2)

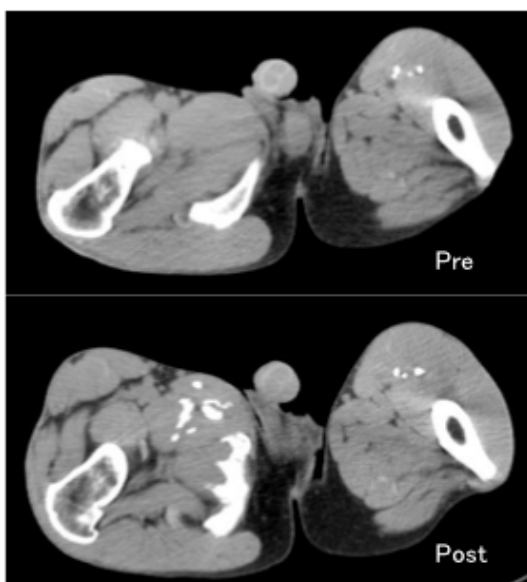
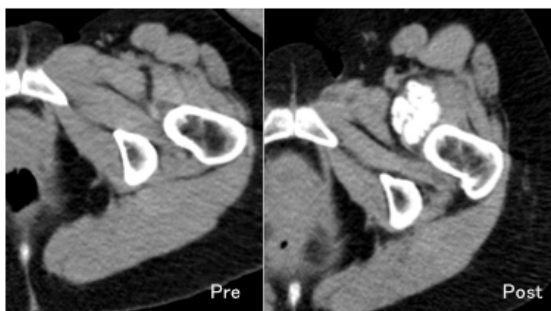


Fig. 2 (症例 3)



血清中の OC は明らかな変化を認めなかった。一方、ALP および BAP に関しては骨化を生じなかった 3 例では著変なかったが、新たな骨化を生じた 2 例 (症例 2、3) では急激な上昇を認めた (Fig. 3、4)。

D. 考察

PexSig はすでに狭心症などで使用実績のあるカルシウム拮抗薬であり、ある程度安全性は担保されている。本研究でも薬剤による副作用は全く認めなかった。しかし、代謝に個人差がある薬剤であるため、血中濃度をモニターしながらの使用が必須となる。既認可薬のオフラベル効能を狙った本研究は臨床応用に結びつきやすいという利点がある。

Fig. 3 (血清 ALP の推移)

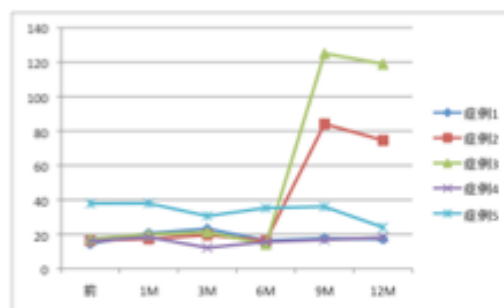
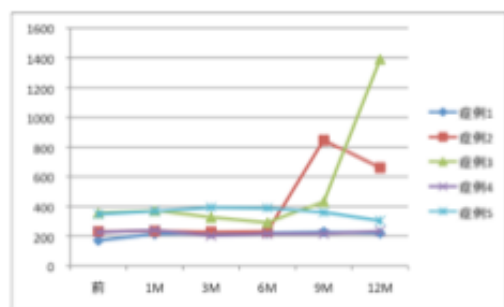


Fig. 4 (血清 BAP の推移)



5 例中 2 例で新たな骨化を生じたため、本研究では残念ながら PexSig の FOP における骨化抑制効果は認められなかった。前臨床試験では PexSig の骨化抑制効果は濃度依存性を示したため、副作用を生じない安全域内での最大の血中濃度を保つように服用量を調整することが必要かもしれない。

whole body CT による骨量測定に関して、著しい関節拘縮のため必ずしも全身の骨量を測定できるわけではなかったため、本研究では ROI (region of interest) を設定してその範囲内での骨量変化を評価した。したがって、多少の測定誤差が生じることは防ぎようがないが、明らかに新しい骨化を生じた 2 例では ROI 内の骨量が 150ml 以上増加していた。関節拘縮の少ない症例に対して whole body CT は異所性骨化を評価するのに有用であると考えられる。

ALP および BAP は臨床所見 (flare up)、CT による骨量増加をよく反映していた。一方、OC は骨化を生じた例においても上昇しなかった。したがって、血清 ALP および BAP は FOP における異所性骨化を評価する簡便で有用な生化学的手法である。

E. 結論

5 例の FOP 患者に対し、マレイン酸ペルヘキシリンを 1 年以内服投与し、本薬剤の安全性および有効性を評価して臨床応用の可能性を検討した。全例で薬剤による副作用は認められず、安全性に関しては担保された。3 例では明らかな骨化を認めなかったが、2 例で新たな筋肉内骨化を生じたため、有効性に関する確認は得られなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kitoh H, Kaneko H, Kondo M, Yamamoto T, Ishiguro N, Nishimura G. Spondylometaphyseal dysplasia with cone-rod dystrophy. *Am J Med Genet* 155A:845-849, 2011
- 2 Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Miyazono K, Nanba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T. A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. *Biochem Biophys Res Commun* 407(1):213-8, 2011
- 3 Mishima K, Hiroshi Kitoh, Katagiri T, Kaneko H, Naoki Ishiguro. Clinical and radiographic characteristics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg* 93-A:e52:1-5, 2011
- 4 Kaneko H, Kitoh H, Matsuura T, Masuda A, Ito M, Mottes M, Rauch F, Ishiguro N, Ohno K. Hyperuricemia cosegregating with osteogenesis imperfecta is associated with a mutation in GPATCH8. *Hum Genet* 130(5):671-683, 2011
- 5 Yamamoto R, Kitoh H, Masuda A, Ito M, Katagiri T, Kawai T, Ishiguro N, Ohno K.

Clinically applicable antianginal agents suppress osteoblastic transformation of myogenic cells and heterotopic ossification in mice. J Orthop Res (submitted)

2. 学会発表

- 1 鬼頭浩史、三島健一、金子浩史、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症における早期（骨化発症前）の臨床的、X線学的特徴. 第84回日本整形外科学会. 2011. 5. 12-15（横浜）
- 2 天野直子、鬼頭浩史、蜂屋瑠見ら. Maroteaux 型遠位中間肢異形成症に新規 NPR2 変異を同定した 1 例. 第 45 回日本小児内分泌学会. 2011.10.6（大宮）
- 3 鬼頭浩史、金子浩史、馬淵晃好ら. 軟骨無（低）形成症の身体的特徴. 第 26 回東海小児整形外科懇話会. 2011.2.19（名古屋）
- 4 鬼頭浩史. 軟骨無（低）形成症の診断と整形外科的治療. イーライリリー講演会. 2011.10.13（名古屋）
- 5 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史ら. Runx2 のプロモーター活性を亢進し骨形成を促進する既存薬の検索. 第 26 回日本整形外科基礎学会. 2011.10/20-21（前橋）
- 6 水野誠司、糸見和也、西恵理子、村松友佳子、谷合弘子、鬼頭浩史. FBN1 の TGFβ binding protein-like domain5 の変異を認めた Geleophysic Dysplasia の 1 例. 第 56 回日本人類遺伝学会. 2011.11.9-11（千葉）
- 7 金子浩史、鬼頭浩史、馬淵晃好ら.

Sox9 遺伝子に変異を認めた small patella syndrome の非定型例. 第 23 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2011.12.9（京都）

- 8 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史ら. 新規の遺伝子変異を示した pyknodysostosis の姉妹例. 第 23 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会. 2011.12.9（京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし