

進行性骨化性線維異形成症に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験

研究分担者 鬼頭浩史 名古屋大学整形外科講師

研究要旨：既認可薬のオフラベル効果を期待した網羅的スクリーニング法にて、マレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）がFOPの細胞モデルにおけるBMPシグナルを抑制することを確認した。5名のFOP患者にPexSigを1年間内服投与し、その後1年間休薬してPexSigの安全性および有効性を検討した。結果、薬剤血中濃度の安全域を保ちながらPexSigを投与したため、投与量は100mg/週から200mg/日まで大きな個人差を認めたと、薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。投薬後期に2例にflare upを伴った異所性骨化を認め、flare upに連動して血清中のアルカリフォスファターゼ、骨型アルカリフォスファターゼの上昇を認めた。その他の3例ではflare up、血清マーカーの変化、および全身骨量の増加は認めなかった。PexSigは血中濃度モニタリング下での安全性は証明されたが、FOPにおける骨化抑制効能は充分ではない。

A. 研究目的

FOPはBMP受容体の活性型変異により発症するため、BMPシグナルの抑制が治療ターゲットとなる。我々は既存薬のスクリーニングにより、狭心症などで使用経験のあるカルシウム拮抗薬、マレイン酸ペルヘキシリン（PexSig）がBMPシグナルの転写因子Id1のプロモーター活性およびmRNAの発現を抑制し、アルカリフォスファターゼ活性、さらには細胞内でのSmadのリン酸化も濃度依存性に抑制することを示した。また、crude-BMPを用いた異所性骨化ラットでは、PexSig投与により骨化が抑制された。PexSigのFOPにおける骨化予防薬としての可能性を検討した。

B. 研究方法

名古屋大学病院倫理委員会の承認を得たのち、18歳から36歳のFOP症例5例に1

年間ペルヘキシリンを投薬し、その後1年間休薬した。血中濃度をモニタリングしながら薬剤の量を決定し、副作用の有無および定期的な血液検査により安全性を評価した。一方、flare upの有無、血清中の骨形成マーカー（アルカリフォスファターゼ：ALP、骨型アルカリフォスファターゼ：BAP、オステオカルシン：OC）の測定、および全身CTによる骨量の推移をもって有効性を検討した。

C. 研究結果

肝腎機能障害を含め、薬剤に起因する副作用はなかった。安全域を保ちながら薬剤を投与したところ、投与量は1日200mgのものから1週間で100mgのものまで個人差が大きかった。症例1、4、5は明らかな症状を示さなかったが、症例2、3では投薬後期にflare upを認めた。また症例3では、

休薬中に開口制限が著明に増悪した。

血清中の OC は flare up の有無にかかわらず常に正常範囲内であった (Fig. 1)。一方、BAP は flare up を生じた 2 例において、flare up に連動して著しい高値を示した (Fig. 2)。血清中の ALP も症例 2、3 では BAP と同様に推移した (Fig. 3)。

Fig. 1 : 血清オステオカルシンの推移

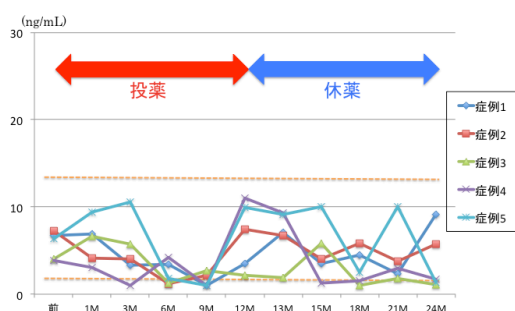


Fig. 2 : 血清BAPの推移

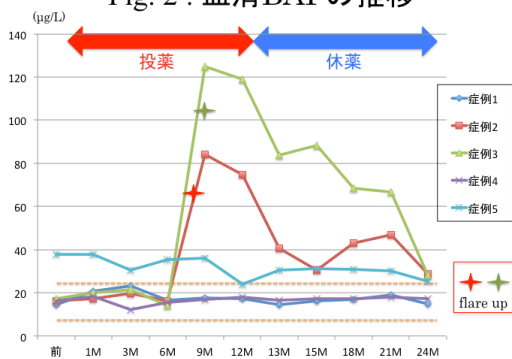
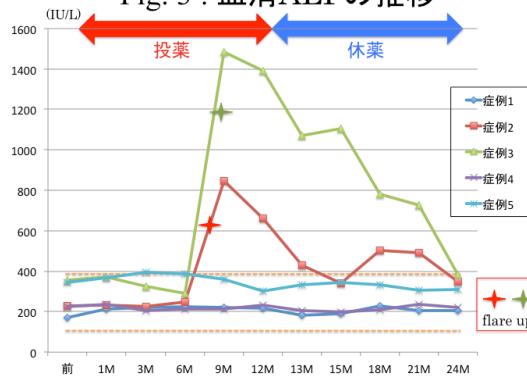


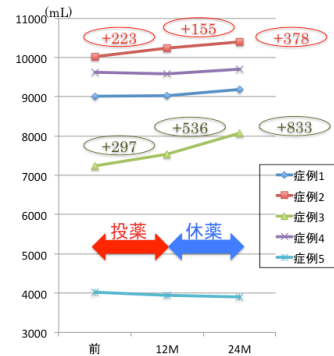
Fig. 3 : 血清ALPの推移



Whole body CT の結果、flare up を生じた症例 2、3 において有意な全身骨量の増加

を認めた。症例 3 は 2 年間で 833ml もの骨量増加を示した (Fig. 4)。

Fig. 4 : Whole Body CT



#### D. 考察

FOP に対する治療薬として、2011 年の International Clinical Consortium on FOP では Class I から III までの薬剤を推奨している。Class I では急性の flare up に対し、コルチコステロイドの短期間大量投与や COX2 阻害剤を含む NSAIDs が用いられている。Class II では理論上使用可能な薬剤として、マスト細胞の stabilizer やパミドロネイト、ゾレドロネイトなどアミノ系ビスフォスフォネイト剤が推奨されている。Class III は BMP シグナルをブロックする根治的な薬剤として、Dorsomorphin 誘導剤、レチノイン酸受容体  $\gamma$  のアゴニストなどが挙げられているが、臨床応用には至っていない。

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。

本研究では残念ながら PexSig の FOP における骨化抑制効果は充分とはいえなかった。動物実験では 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なのかもしれない。

Whole body CT による骨量測定に関して、flare up を生じた 2 例では明らかな骨量増加を示したことから、FOP における異所性骨化の定量的検査法としては有用と思われる。

血清中の ALP および BAP は臨床所見、CT による骨量増加をよく反映していた。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と考えられる。

#### E. 結論

5 例の FOP 症例にマレイン酸ペルヘキシリンを 1 年間投与、その後 1 年間休薬して、同薬剤の安全性および有効性を評価した。血中濃度モニタリング下に薬剤の安全性は証明された。5 例中 2 例に新たな異所性骨化を認めたため、残念ながら薬剤の有効性は示されなかった。血清中の BAP およびアルカリフォスファターゼが異所性骨化のマーカーとなり得る。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsushita M, **Kitoh H**, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Hattori T, Ishiguro N. Novel compound heterozygous mutations in the cathepsin K gene in Japanese female siblings with pyknodysostosis. *Mol Syndromol* 2:254-258, 2012
2. Kaneko H, **Kitoh H**, Wasa J, Nishida Y, Ishiguro N. Chondroblastoma of the femoral neck as a cause of hip synovitis. *J Pediatr Orthop (B)* 21:179-182, 2012
3. Kaneko H, **Kitoh H**, Mabuchi A, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Isolated bifid rib: Clinical and radiological findings in children. *Pediatr Int* 54:820-823, 2012
4. Mabuchi A, **Kitoh H**, Kaneko H, Inoue M, Hayashi M, Ishiguro N, Suzuki N. The biomechanical effect of the sensomotor insole on a pediatric intoeing gait. *ISRN Orthop* 2012:1-5, 2012
5. Yamamoto R, Matsushita M, **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 Bone Miner Metab* 31:26-33, 2013
6. **Kitoh H**, Kaneko H, Matsushita M, Ishiguro N. Prognostic factors for trochanteric overgrowth after containment treatment in Legg-Calvé-Perthes disease. *J Pediatr Orthop B (in press)*
7. Matsushita M, **Kitoh H**, Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T. Orthopaedic

manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome. J Child Orthop (accepted)

2. 学会発表

1. Kenichi Mishima, Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro, Kinji Ohno. Drug screening for activating the Runx2 promoter and osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. 58th annual meeting of Orthopaedic Research Society 2012. 2. 4-7 (San Francisco)
  2. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、馬淵晃好、三島健一、石黒直樹. 乳児期に発症した hypophosphatasia の予後良好例. 第 27 回東海小児整形外科懇話会 2012. 2. 18 (名古屋)
  3. 天野直子、鬼頭浩史、蜂屋瑠見、鳴海覚志、小川佳宏、西村玄、長谷川奉延. 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 35 回日本小児遺伝学会 2012. 4. 18-19 (久留米)
  4. 鬼頭浩史. 軟骨無形成症に対する治療の展望. 第 84 回日本整形外科学会 2012. 5. 17-20 (京都)
  5. Naoko Amano, Hiroshi Kitoh, Satoshi Narumi, Rumi Hachiya, Yoshihiro Ogawa, Gen Nishimura, Tomonobu Hasegawa. Identification and functional characterization of a novel *NPR2* mutation (p.R388Q) causing acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. 94th annual meeting of ENDO 2012. 6. 23-26 (Houston)
  6. 三島健一、鬼頭浩史、石黒直樹. Proton pump inhibitors commonly used in clinical practice favorably facilitate osteogenesis. 第 30 回日本骨代謝学会 2012.7.19-21 (東京)
  7. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹、大野欽司. 軟骨細胞における FGFR3 シグナルを抑制する既存薬の検索 第 27 回日本整形外科基礎学会 2012.10.26-27 (名古屋)
  8. 三島健一、鬼頭浩史、金子浩史、松下雅樹、石黒直樹. 骨形成促進効果を有する既存薬の同定とその臨床応用の可能性 第 23 回日本小児整形外科学会 2012.11.30-12.1 (福岡)
  9. 鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、松下雅樹、石黒直樹. 進行性骨化性線維異形成症に対するマレイン酸ペルヘキシリンの治療経験 第 24 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2012.11.30-12.1 (福岡)
  10. 松下雅樹、鬼頭浩史、金子浩史、三島健一、石黒直樹. 軟骨無形成症における低身長に対する治療薬の検討 第 24 回日本整形外科学会骨系統疾患研究会 2012.11.30-12.1 (福岡)
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし