

平成 25 年 1 2 月 5 日

乗り物酔い OTC 薬メクロジンのオフラベル効能による低身長症の治療

名古屋大学医学系研究科(研究科長・高橋雅英)整形外科の石黒直樹（いしぐろなおき）教授、鬼頭浩史（きとうひろし）准教授、松下雅樹（まつしたまさき）大学院生、及び神経遺伝情報学大野欽司（おおのきんじ）教授の研究グループは、著しい低身長を呈する難病・軟骨無形成症に対する根本的治療薬の開発を目的とした既存薬のスクリーニングにより、乗り物酔い止め薬としての OTC (over the counter) 医薬品であるメクロジンに骨伸張促進作用があることを見出しました。

軟骨無形成症は骨の成長抑制因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3（fibroblast growth factor receptor 3 : FGFR3）が過剰に活性化されることにより発症し、低身長だけでなく脊柱管狭窄症や大後頭孔狭窄などの重篤な合併症も生じます。

メクロジンはその抗ヒスタミン作用による乗り物酔い止め薬として 50 年以上使用されており、至適服用量・副作用・禁忌など安全性が既に確立されています。今後、動物実験により FGFR3 抑制作用としてのメクロジンの至適投与量を決定することにより、早期の臨床治験に結びつく可能性があります。

本研究成果は、「PLOS ONE」（米国東部時間 12 月 4 日の電子版）に発表されました。

乗り物酔い OTC 薬メクロジンのオフラベル効能による低身長症の治療

ポイント

- 既存薬のスクリーニングにより、乗り物酔いの OTC 医薬品であるメクロジンに骨伸張促進作用があることを同定した
- メクロジンは軟骨無形成症はじめ、低身長を呈する各種疾患の治療薬となり得る可能性がある

要旨

名古屋大学医学系研究科(研究科長・高橋雅英)整形外科の石黒直樹（いしぐろなおき）教授、鬼頭浩史（きとうひろし）准教授、松下雅樹（まつしたまさき）大学院生、及び神経遺伝情報学大野欽司（おおのきんじ）教授の研究グループは、著しい低身長を呈する難病・軟骨無形成症に対する根本的治療薬の開発を目的とした既存薬のスクリーニングにより、乗り物酔い止め薬としての OTC (over the counter) 医薬品であるメクロジンに骨伸張促進作用があることを見出した。

本研究成果は、「PLOS ONE」（米国東部時間 12 月 4 日の電子版）に発表した。

軟骨無形成症は骨の成長抑制因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3（fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3）が過剰に活性化されることにより発症し、低身長だけでなく脊柱管狭窄症や大後頭孔狭窄などの重篤な合併症も生じる。同研究グループは、軟骨無形成症のモデルとされる軟骨系細胞に、1186 種類の既認可薬を添加した網羅的薬効スクリーニング法を用い、抗ヒスタミン薬として既に使用実績があるメクロジンに FGFR3 の作用を抑制する効果があることを同定した。さらに、複数の細胞モデルを用いた実験においても、メクロジンの有効性は証明され、実際にメクロジンは胎生期のマウス脛骨の骨伸張を促進した。

これらの研究結果より、メクロジンは軟骨無形成症における低身長を改善させる可能性があるだけでなく、骨の伸張障害に起因する脊柱管狭窄症や大後頭孔狭窄などの合併症に対しても、有効となる可能性が示唆される。また、FGFR3 の機能を喪失すると高身長となることから、健常人の骨伸張に関しても FGFR3 が抑制的に関与していることが知られている。したがって、メクロジンは軟骨無形成症だけでなく、体質性低身長などに対しても、FGFR3 を制御することにより骨伸張を促進できる可能性を秘めている。

メクロジンはその抗ヒスタミン作用による乗り物酔い止め薬として 50 年以上使用されており、至適用量・副作用・禁忌など安全性が既に確立されている。今後、動物実験により FGFR3 抑制作用としてのメクロジンの至適投与量を決定することにより、早期の臨床治験に結びつく可能性がある。

1. 背景

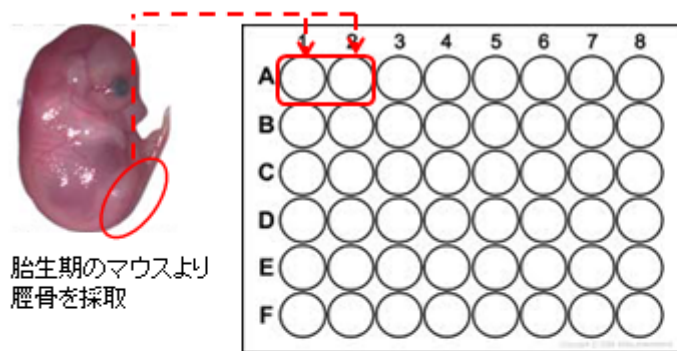
軟骨無形成症は、骨伸張を抑制する FGFR3 の恒常的活性型変異によって発症する。また、健常

人の骨伸張にも FGFR3 の関与が示されている。軟骨無形成症では骨伸張が障害されることにより、低身長だけでなく脊柱管狭窄症や大後頭孔狭窄などの重篤な合併症も生じる。軟骨無形成症における FGFR3 の活性を抑える根本的治療法はなく、低身長に対する対症的な治療として内科的には成長ホルモン治療が、外科的には骨延長術が行われている。成長ホルモン治療は insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の骨端軟骨に対する伸張作用を生かした治療法であるが、軟骨無形成症では一般的には IGF-1 の活性低下はないため、期待される効果が得られていないのが現状である。骨延長術は骨切りによって生じる仮骨を緩徐に伸張していく骨再生法であるが、延長した仮骨が成熟するのに長期間を要し、それに伴いピン感染や関節拘縮などの合併症が多くなるという大変負担の大きい治療法である。

近年、FGFR3 シグナルを阻害する複数の低分子化合物が同定された。しかしながら、これら化合物の毒物学的プロファイルは殆ど分かっていないため、ヒトへ投与した場合の毒性が懸念される。一方、C 型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide : CNP) や CNP アナログは軟骨無形成症モデル動物に対して有効性が示されているが、ヒトに対する投与方法はいまだ確立されていない。

2. 研究成果

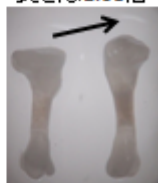
同研究グループは、既存薬の新たな効能を探索して適用拡大を図ること、即ちドラッグ・リポジショニング戦略に着目して、FGFR3 シグナルを抑制する既存薬のスクリーニングを行った。この戦略のメリットの一つは、同定された薬剤は至適服用量や副作用に基づいた安全性が既に確立していることから、早期に臨床応用できることである。同研究グループは、軟骨無形成症のモデルとなる軟骨系細胞において FGFR3 の活性を抑制する既存薬を網羅的に検索し、乗り物酔い止め薬としての OTC 医薬品であるメクロジンを同定した。軟骨無形成症の複数の細胞モデルを用いた実験において、メクロジンは CNP と同等に FGFR3 の活性を抑制することを証明した。また、胎生期のマウスの脛骨を用いたモデルにおいても、メクロジンは FGFR3 の活性化による骨伸張抑制効果を阻害して骨伸張能を維持した (図)。また健常人の骨伸張にも FGFR3 の関与が示されていることから、メクロジンは軟骨無形成症だけでなく低身長を呈する各種疾患に対しても有効となる可能性を秘めている。



メクロジン なし あり

6日間培養 ↓

長さは1.08倍



3. 今後の展開

軟骨無形成症における低身長治療薬としてメクロジンを使用する場合、成長期における長期投与が必要になる。メクロジンは既に使用実績があり、単回投与における安全性は確立されているが、長期連続投与における安全性を確認する必要がある。有効性に関しては、軟骨無形成症のモデル動物にメクロジンを全身投与して、骨伸張効果における至適使用濃度を決定する必要がある。動物実験での安全性および有効性が示されれば、軟骨無形成症および類似疾患に対する臨床治験を実施する。

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/otc_20131205en.pdf