

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 松下雅樹

論文題目

Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia

(Meclozine は軟骨無形成症において FGFR3 シグナルを抑制し軟骨細胞の増殖・分化能を維持する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査委員 平田 仁 


名古屋大学教授

委員 小島 馨二 

名古屋大学教授

委員 山田 清文 

名古屋大学准教授

指導教員 西田 佳弘 

## 論文審査の結果の要旨

軟骨無形成症は、骨伸張を抑制する fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) の恒常的活性型変異によって発症する。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成長ホルモン治療と骨延長術が行われている。

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。

本研究では drug repositioning の手法を応用して FGFR3 シグナルを抑制する既存薬を同定し、軟骨無形成症の新たな治療薬となる可能性を検討する。

本研究の新知見と意義を要約すると以下のとおりである。

1. 成長軟骨に発現している FGFR3 をノックアウトすると高身長になることから、FGFR3 は骨伸張のネガティブレギュレーターとして作用することが知られている。軟骨無形成症は FGFR3 の過剰活性化により発症する。
2. 本研究ではメクロジンは複数の軟骨系細胞と骨の器官培養において FGFR3 シグナルの抑制、すなわち ERK を抑制することを示した。他の細胞種において ERK の抑制効果は不明であるが、メクロジンは既存薬であり副作用はすでに確立されているので、直ちに臨床応用できる可能性が高い。
3. 正常な骨端軟骨の伸張においても FGFR3 はネガティブレギュレーターとして常に発現していることから、メクロジンは健常人に対しても有効であると考えられる。
4. 今後、成長期の軟骨無形成症モデルマウスにメクロジンを投与し、低身長をレスキューできるかどうか検討する。

本研究は、軟骨無形成症に対する根本的治療法を確立するために、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	松下雅樹
試験担当者	主査	平田 仁	小島 勇	山田 清文
	指導教員	西田 佳弘		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 成長軟骨に発現しているFGFR3の機能について
2. メクロジンはERKを抑制するという結果を踏まえ、実用化の可能性について
3. メクロジンの健常人に対する有効性について
4. 実用化に向けた今後の計画について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。