

別紙 1 - 1

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 草野 大樹

論 文 題 目

Desloratadine inhibits heterotopic ossification by suppression of
BMP2-Smad1/5/8 signaling

(デスロラタジンは BMP2-Smad1/5/8 シグナルを抑制し、異所性
骨化を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

山田 清文 

名古屋大学教授

委員

濱嶋 信之 

名古屋大学教授

指導教授

中 田 仁 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、異所性骨化の origin とされている PDGFR α 陽性細胞が drug repositioning の手法で使用され、FDA 承認薬 320 種類の中から異所性骨化を抑制するデスロラタジンが抽出された。デスロラタジンは in vitro で毒性なく、濃度依存性に PDGFR α 陽性細胞の骨化を抑制し、その骨化抑制メカニズムは BMP2-Smad1/5/8 シグナル経路の抑制であることが確認された。また、アキレス腱切離による異所性骨化モデルの結果、デスロラタジンは in vivo でも異所性骨化を抑制することが確認された。この結果、デスロラタジンは既存薬であり、異所性骨化を抑制するため早期臨床応用される可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 異所性骨化は炎症に関連することが報告されており、インドメタシンを含めた非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の効果を報告した論文も散見される。今回、腓腹筋にカルジオトキシンを注入し炎症を惹起したマウスモデルにおいて、デスロラタジンは抗炎症作用を有するものではなく、異所性骨化抑制のメカニズムとしては、BMP2-Smad1/5/8 シグナル経路の抑制であることを示した。
2. デスロラタジンは、骨分化の主要な経路である BMP2-Smad1/5/8 シグナル経路を抑制するため、骨癒合遅延を含めた副作用の可能性がある。今回、アキレス腱切離後の異所性骨化モデルでは術後 10 週で異所性骨化抑制の効果を示したことから、異所性骨化予防・治療のためにデスロラタジンを使用する際は、2~3 ヶ月間と短期的に使用することが望ましいと考えられる。
3. 進行性骨化性線維異形成症は外傷を誘因にして全身に異所性骨化が起こる遺伝性の指定難病疾患で、BMP2-Smad1/5/8 シグナル経路の活性上昇が報告されている。今回、デスロラタジンは BMP2-Smad1/5/8 シグナル経路を抑制することが示されたため、進行性骨化性線維異形成症の治療薬となる可能性があると考えられる。

本研究は、異所性骨化の予防・治療を確立する上で、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	草野 大樹
試験担当者	主査	岡島 徹也	副査 ₁	山田 清文
	副査 ₂	濱嶋 信之	指導教授	中 田 仁
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. デスロラタジンの異所性骨化抑制と炎症の関連について 2. デスロラタジンの副作用の可能性について 3. デスロラタジンの進行性骨化性線維異形成症に対する適応について <p>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。</p>				