

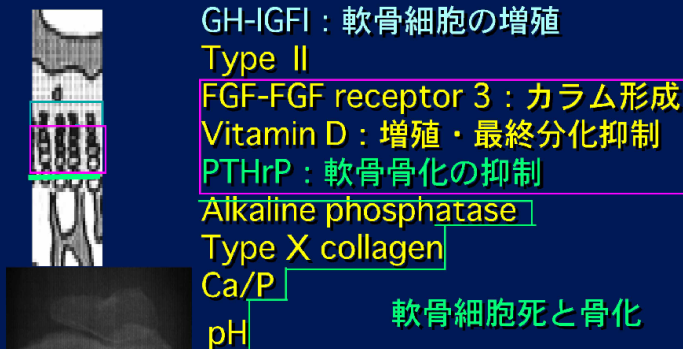
## 新しい治療法に対する希望: 軟骨無形成症 (2015/11/29: 12月3日 函不具合訂正)

内分泌外来(小児科外来)では、来院するたびにこどもが成長する事の喜びを共感するようにしています。とはいっても治療可能な場合は少なく、治療法があっても効果は限定的な疾患が多いものです。

この例として軟骨無形成症(軟骨異栄養症)を取り上げます。この疾患は腕と足の四肢が短い(四肢短縮型といいます)胴長な低身長症です。治療しない場合成人で125-130cmの著しい低身長となります。原因は軟骨細胞にある繊維芽細胞成長因子(FGF)受容体の機能が強く、軟骨細胞の分化増殖が抑えられキチンと縦方向にそろわなくなるため低身長となります(図参照)。同受容体による類縁疾患は致死性のより重篤(SADDAN dysplasia, thanatophoric dysplasia, platyspondylic lethaldysplasia)なものから、軽度の低身長の場合もある軟骨低形成症まで幅があります。10年以上前から本疾患で通常より多い高投与量成長ホルモン(GH)治療が厳重な審査の上可能となりました。しかし高容量のGH治療をおこなっても身長増加はせいぜい5cm程度と限定的(軟骨低形成症では著明な効果がある)、身長150cmを目標にするとさらに手術による10cm以上の脚延長術を行う必要がありました。

根本的な治療法がないと思われていた本症の治療可能性を示す研究が日本から発表されています。1つは京都大学内分泌内科の研究です。日本で発見されたナトリウム利尿ペプチド(CNP)が軟骨FGF受容体の機能を抑制し、この過剰発現で高身長・発現消失で軟骨低形成症様の低身長となるものです。軟骨無形成性症マウスにCNPを注射すると体長が改善します。ヒトに適応する以前の課題は、CNPは注射薬剤であり作用時間の長い1日1回注射のできる製剤は現在ない点です。2つは名古屋大学整形外科の研究で、細胞増殖をみた検討の結果、メクリジン(乗り物酔い止め薬抗ヒスタミン剤)が軟骨細胞増殖をきたす事が明らかになった事です。軟骨無形成症マウスの実験ではヒト投与量に相当する投与で体長改善がみられています。薬剤として抗ヒ剤系(神経活動の抑制がある)の薬剤はなるべく使いたくない点、さらに長期使用)が難点ですが、軟骨無形成症だけでなく高度の低身長症の治療に適応できる可能性があります。

### 軟骨の層構造と支配因子 (2002update)



上左は以前講義のために作成した軟骨細胞増殖分化と最終石灰化で骨成長が行われる過程を示したもの。上記の内成長ホルモン(GH)、ビタミンD、リン、アルカリ剤(クエン酸製剤)(特殊な疾患にはAlkaline phosphataseも)は実際治療薬として使われる。

上右(*Human mutation, 2012より引用*)は正常(左)と軟骨無形成症より重篤なThalantophoric dysplasia(TD)(右)の軟骨細胞の分化の違い。TDカラム右では軟骨細胞が少なく小さく縦にそろわない。