



Title	小児骨粗鬆症における抗Siglec-15抗体療法の治療効果および安全性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 大
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14065号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77906
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2530
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Dai_Sato_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 佐藤 大

審査担当者 主査 教授 山本 有平
副査 教授 近藤 英司
副査 教授 田中 真樹
副査 教授 生駒 一憲

学位論文題名

小児骨粗鬆症における抗 Siglec-15 抗体療法の治療効果および安全性に関する研究
(Studies on the efficacy and safety of anti-Siglec-15 Ab therapy in juvenile osteoporosis)

小児に発生するステロイド性骨粗鬆症において、ビスフォスフォネート製剤などの骨吸収抑制剤の投与は成長障害が生じる懸念がある。破骨細胞分化に重要な因子であり、遺伝子を欠損しても成長障害を起こさないシアル酸結合免疫グロブリン-タイプレクチン-15 (sialic acid binding Ig-like lectin-15: Siglec-15)に着目した。本研究では、成長期の健常ラット (Study 1) 及びステロイド性骨粗鬆症 (Glucocorticoid induced osteoporosis: GIO) モデルラット (Study 2) に抗 Siglec-15 抗体を投与し、小児骨粗鬆症に対する有効性及び安全性の検証を行った。Study 1 では、Siglec-15 Ab 群では成長障害が生じなかったが、アレンドロネート (Alendronate: ALN) 高用量群では成長障害が生じた。Siglec-15 Ab 群、ALN 群ともに骨密度と力学的強度を増加した。ALN 群では、組織学的異常が観察されたが、Siglec-15 Ab 群では組織学的異常は観察されなかった。Study 2 では、GIO-ALN 群では大腿骨遠位部の骨量や力学的強度は増加したが、一次海綿骨の吸収障害、長幹骨近位部の形態異常が観察された。一方、GIO-Siglec-15 Ab 群では GIO-ALN 群よりも有意な骨量および強度の増加効果と正常に近い骨形態が観察された。本研究では、小児骨粗鬆症における抗 Siglec-15 抗体の有用性と安全性を明らかにした。

審査に当たり副査生駒教授より抗 Siglec-15 抗体の投与量の設定に関して質問があった。申請者は、第一三共株式会社で行なわれた閉経後モデルラットへ抗 Siglec-15 抗体を投与した実験結果で 4mg/kg で天井効果が得られたことから、4mg/kg を高用量群として、その他の群の設定を行なったと回答した。ALN を長期間投与時の副作用について質問があった。申請者は、長期間の投与による成長障害の他に、BP 製剤の骨への沈着により、骨質の低下あるいは患者が妊娠した際に胎児への影響を及ぼす可能性もあると回答をした。副査近藤教授より、今回の研究では BP 製剤のみを対象群としていたが、その他の薬剤の小児骨粗

鬆症への治療効果について質問があった。申請者は、PTH 製剤の小児への使用は骨腫瘍の発生リスクがあるため禁忌であること、ビタミン D は治療効果よりも、高 Ca 血症や尿管結石等の危険性があることを回答した。ステロイド性骨壊死に対しての効果に関する質問があった。ステロイド性骨壊死の発症に破骨細胞の活性化が関与していることから、予防的に抗 Siglec-15 抗体を投与することで発症を予防できる可能性があるという回答をした。副査田中教授からは、海綿骨の増加様式から ALN 投与量が過剰であり、投与量を調整できれば成長への影響を与えなかった可能性について質問があった。破骨細胞の過剰抑制による骨質低下、Nature Reviews Endocrinology 2009 において、小児への BP 製剤投与について注意喚起がされていると回答をした。骨膜に存在する破骨細胞の由来について質問を受けた。骨膜に存在する破骨細胞は特に靭帯付着部の関節近傍に存在しており、その部位に存在する II 型コラーゲンともう一つの ITAM アダプター蛋白である OSCAR-FcR γ による代償作用が Siglec-15 遺伝子欠損において破骨細胞の分化を代償すると説明した。臨床では椎体骨折が多いが、本研究では腰椎の治療効果が乏しかったが、臨床応用に向けての解決手段について問われた。齧歯類のような 4 足歩行の動物と 2 足歩行のヒトでは、腰椎に与える力学的負荷が異なるため、今後はサルなどのヒトに近い動物を使用して、治療効果の検討が必要であることを説明した。主査山本教授より、成人骨粗鬆症に使用される ALN を対照群としているが、成長への影響をみる場合に適切かという質問があった。申請者は、過去に BP 製剤の骨成長への影響に関する研究がされ、成長障害の可能性が報告されていたことから、ALN を対照群としても問題ないと回答をした。また、Study 2 で、ステロイドによる成長障害が著明に生じてしまったことに関する考察について質問された。GIO モデル作成時に、ラットの種や性別によってステロイドの作用が異なる。本研究で用いた雌の Lewis rat にステロイドを投与した時に、ヒトのステロイド性骨粗鬆症に近い病態となることが報告されている。本研究で用いたラットは、1 週齢若いラットを使用したことによって、体重当たりの投与量が多くなり、著明な体重減少が生じたという回答をした。

この論文は、骨代謝に携わる研究者のみならず、骨粗鬆症診療を行う整形外科医などの臨床医においても高く評価され、今後の小児骨粗鬆症患者に対する適した骨粗鬆症治療薬開発の一助となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。