



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	続発性骨粗鬆症の病態および治療に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	清水, 智弘
Description	配架番号 : 2212
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12108号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61714
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohiro_Shimizu_review.pdf, 審査の要旨



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 清水 智弘

	主査	教授	生駒	一憲
審査担当者	副査	教授	笠原	正典
	副査	教授	山本	有平
	副査	教授	岩崎	倫政

学 位 論 文 題 名

続発性骨粗鬆症の病態および治療に関する研究
(Studies on mechanisms and treatment of secondary osteoporosis)

本研究は、続発性骨粗鬆症の病態解明や新規治療法開発の研究基盤を形成するための統合的な研究である。まず、病態解明として動物モデルにおける関節リウマチの骨脆弱性の変化とヒト実臨床検体におけるステロイドを慢性的に使用している関節リウマチ患者の骨脆弱性の変化を明らかにした。新規治療法開発に関しては糖鎖受容体である **Siglec-15** をノックアウトしたマウスを用いて関節炎モデルとステロイド性骨粗鬆症モデルを作成し治療ターゲットとなりうることを明らかにした。また骨折治癒効果のある副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチドが抗凝固療法の一つであるワーファリン使用下では十分に骨折修復促進効果が得られないことを明らかにした。

審査にあたり、副査である笠原教授より、ヒト実臨床検体における知見はステロイドの使用が大きく影響している可能性があるため、ステロイド投与を受けていない検体の検討を行っているかという質問があり、申請者は近年の関節リウマチの治療は生物学的製剤が主流であり、ステロイド使用症例は今後減少してくることが予想されるが、本研究では10年以上の罹患歴のある症例を対象としているため現時点ではステロイド使用歴のない症例の蓄積が困難であるが徐々に症例の蓄積が行えることが期待されると説明した。**Siglec-15** に会合する ITAM アダプター蛋白である **DAP12** は **Nasu-Hakora** 病の原因遺伝子とされているが、**Siglec-15** が関与している疾患はないかという質問があり、申請者は現在のところ、**Siglec-15** は別の ITAM アダプター蛋白である **FcRγ** により賦活化され、表現型が緩徐であるため遺伝疾患のターゲット遺伝子としては同定されていないことを説明した。今後は未だ **Siglec-15** の機能は十分に解明されていないため、その機能を明らかにした後に疾患の原因遺伝子となりうるかどうか検討すると説明した。副査である山本教授より **Siglec-15** は特に続発性骨粗鬆症の治療ターゲットとなりうるのかという質問があり、申請者はこれまで研究グループで **Siglec-15** は生体内の骨吸収や閉経後骨粗鬆症における治療ターゲ

ットとなりうることを報告していることを説明した。今後、関節炎モデルマウスで確立した骨質解析の手法を用いた検討をすすめていく予定であるが、骨質改善効果があるという知見を得ており、より有用である可能性はあると説明した。副査である岩崎教授より、**Siglec-15** を注目した経緯について質問があり、申請者はかねてから整形外科では糖鎖に主眼をおいた研究に注目しており、その一つとして破骨細胞がシアル酸を酵素により切断することで分化しないことが明らかになり、いくつか報告されている **Siglec family** のいずれかがターゲット分子であると考えた。そのうえで、**Siglec-15** が破骨細胞の分化の過程で発現が上昇しているため **Siglec-15** が破骨細胞の分化にとって最も重要であるとした経緯を説明した。主査である生駒教授から、**Siglec-15** は関節近傍以外の場所では骨粗鬆症化を制御しないかという質問があった。申請者は今回用いた **antigen induced arthritis** モデルは局所的な関節炎を誘発するモデルであるため、全身性の骨粗鬆症の評価は行えていない。しかし、全身性骨粗鬆症を引き起こすモデルに抗体を投与すると制御する可能性は二次海綿骨の骨量を上昇させるため十分にありうると説明した。また、**Siglec-15** は疾患そのものの治療ターゲットとなりうるかという質問があった。申請者は **Siglec-15** が骨巨細胞腫からクローニングされており、難治性の骨破壊性病変である骨巨細胞腫の治療ターゲットとなりうる可能性があるとして説明した。

この論文は、骨関連の国際的に評価の高い雑誌に掲載された。また基盤となる研究は国内・国際学会において高く評価され、今後の難治性の脆弱性骨折を引き起こす続発性骨粗鬆症の病態を明らかにし、また治療ターゲットとして **Siglec-15** の有用性を明らかにしたことにより、今後の臨床応用にむけて重要な知見になりうることで期待される。

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。