HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	びまん性特発性骨増殖症における応力遮断性骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の効果に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	濵野, 博基
Description	配架番号：2308
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12567号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66081
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Hamano_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　濵野　博基

主査　教授　荒戸　照世
審査担当者　副査　教授　山本　有平
副査　教授　岩崎　倫政
副査　教授　大滝　純司

学 位 論 文 題 名

びまん性特発性骨増殖症における応力遮断性骨粗鬆症に対する
骨粗鬆症治療薬の効果に関する研究
(Studies on the effects of antiosteoporosis agents on immobilization-associated osteoporosis in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis)

びまん性特発性骨増殖症（DISH）の応力遮蔽性骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の治療効果および骨増殖性病変に対する影響について，自然発症のモデルマウスである twy マウスを用いて，主要な骨粗鬆症治療薬である骨形成促進剤テリパラチドと骨吸収抑制剤ゾレドロネートを投与し，検討した．その結果，テリパラチドは，DISH における応力遮蔽性骨粗鬆症に対して有効であるものの，同時に脊椎の強直や靭帯骨化を助長する可能性があり，投与は控えた方が好ましいと考えられた．一方でゾレドロネートは骨増殖性病変の進展を助長することなく，骨粗鬆症を改善した．DISH のような骨増殖性病変と骨粗鬆症を併存する疾患に対する骨粗鬆症治療薬の選択は，脊椎骨増殖性病変の進展を助長させないという安全面から，テリパラチドよりもゾレドロネートの方が好ましいと考えられた．

審査にあたり，副査の山本教授及び大滝教授から，男性骨粗鬆症と DISH の頻度について質問があった．申請者は，DISH は男性 80 歳以上のおよそ 4 割に発症するとされ，DISH 患者全てが骨粗鬆症を発症しないものの，多くの高齢男性が骨粗鬆症を罹患している可能性があると回答した．

副査の山本教授及び岩崎教授から，モデルマウスの限界について質問があり，申請者は，病態発症メカニズムの不一致な点が本研究の限界であるが，表現型としては外れておらず，このマウスの遺伝子変異がヒトの骨増殖性病変を起こす原因遺伝子の一つでもあると回答した．また，主査の荒戸教授からは，用いたマウスが若齢であることについて質問があり，

申請者は，12 週齢以降，脊髄麻酔によって死亡する例があるため若齢マウスを用いたと回答した．

副査の大滝教授からは，研究デザインの妥当性（投与期間と検体採取のタイミング）について質問があり，申請者は先行研究で用いられているデザインである旨回答した．

副査の山本教授及び主査の荒戸教授から，ゾレドロネートの投与量に幅をもたせていない理由について質問があり，申請者は，ゾレドロネートの骨量増加作用はある一定量以上になると天井効果があるためと回答した．両教授からは，より高用量での検討を考えるべきであったとの指摘があった．

最後に副査の大滝教授から，テリパラチドの既承認効能において，脊椎の強直や靭帯骨化を助長するという副作用が認められているか質問があり，申請者はそのような報告はない旨回答した．

この論文は，骨代謝に携わる研究者のみならず，脊椎外科医などの臨床医においても高く評価され，今後の骨増殖性病変を有す骨粗鬆症患者の適した骨粗鬆症治療薬の選択とアプローチが期待される．

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充分な資格を有するものと判定した．