



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性腎臓病による骨質異常と骨粗鬆症治療薬による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)	太田, 昌博
Description	配架番号 : 2365
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12986号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70261
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masahiro_Ohta_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 太田 昌博

審査担当者 主査 教授 山本 有平
副査 教授 篠原 信雄
副査 教授 田中 真樹
副査 教授 生駒 一憲

学 位 論 文 題 名

慢性腎臓病による骨質異常と骨粗鬆症治療薬による治療効果および安全性に関する研究
(Studies on the bone quality abnormality and the safety and efficacy of osteoporosis medications in chronic kidney disease)

慢性腎臓病（Chronic kidney disease: CKD）罹患患者は、本邦では非常に多くなっており、その早期から骨折リスクが上昇するため CKD を原因とする続発性骨粗鬆症患者は相当数いると推定されている。CKD 患者の骨脆弱性発症には骨質劣化が関与しているが、詳細についてはまた十分に解明されていない。また、進行期 CKD 患者に対して、腎排泄である既存の骨粗鬆症治療薬の有効性と安全性の検証は行われていない。本研究では、CKD モデルラットを用いて CKD による骨質異常の詳細を明らかにするとともに、進行期 CKD に対する骨粗鬆症治療薬の有効性および安全性の検証を、血清生化学検査、マイクロ CT、力学試験、組織評価、フーリエ変換赤外分光(FTIR)イメージングにて行った。まず、雄性 SD ラットに対して 10 週齢までに段階的に 5/6 腎摘を行い、24 週齢の時点で、二次性副甲状腺機能亢進症を伴った高回転型の CKDstage4（進行期）相当となることを確認した。力学試験やフーリエ変換赤外分光(FTIR)イメージングで、CKD ラットの骨に材質特性の劣化を認め、CKD による骨脆弱性発症のメカニズムのひとつとして炭酸塩含有率低下や高骨代謝回転などの骨質異常が関与することを明らかにした。次に代表的な骨粗鬆症治療薬である BP 製剤と TPD 製剤の有効性および安全性を検証した。BP 製剤は、骨量を増加させ、高骨代謝回転を抑えるだけでなく高リン血症や代謝性アシドーシスも改善したことから、BP 製剤は CKDstage4 に対しても安全かつ効果的に使用できる可能性が示唆された。骨形成促進剤である TPD の間欠的投与は、二次性副甲状腺機能亢進症による高骨代謝回転状態にある進行期 CKD においても、さらに骨形成優位に骨代謝回転を亢進させ、著明な骨量増加と骨微細構造の改善、石灰化度の増加をもたらすことを明らかにした。しかしながら、TPD の間欠的投与で高リン血症を助長する懸念が払拭されていないことから進行期 CKD 患者

に対する投与は慎重になるべきと考えられた。

審査に当たり副査田中教授より骨粗鬆症患者の CKD 合併率に関して質問があった。申請者は、骨粗鬆症患者の CKD 合併率は男性 58%、女性 85%とする報告があり、骨粗鬆症患者は閉経後の原発性骨粗鬆症が最も多いとされているが、実際には CKD の合併は非常に多くなっていると回答した。次いで副査篠原教授から、今回の研究では骨代謝マーカーについて検証を行わなかったのかと質問があった。申請者は、生体から採取できる採血量に限界があり、今回行った腎機能やミネラル、リン利尿ホルモンの測定に追加して、骨代謝マーカーやビタミン D 濃度の測定を行うことができなかったが、骨組織の形態計測を行って直接的に骨の動的パラメータを計測しているため、間接的に血清生化学検査を行うよりも、より骨代謝回転を正確に評価し得ると回答した。副査生駒教授からは、このモデルラットが本当に“慢性”の期間を経ているといえるのかと質問があった。申請者はヒトの定義では明らかな腎障害または GFR の低下が 3 ヶ月以上とされており、本モデルラットが直接的な腎障害（腎摘）後 14 週（3 ヶ月以上）経過させている点、げっ歯類のライフサイクルがヒトよりも早い点などから、十分に慢性といえる期間を経過させていると回答した。主査山本教授からはコントロールである Sham 群に対して治療群がなかったが、その群を作製した場合の薬剤の治療効果はあるかどうか、またあるのであれば CKD 群とどういった差がでるかという質問があった。申請者は、今回の投薬量は、げっ歯類に対する BP 製剤や TPD 製剤に対する過去の報告を参考に、十分に効果を得られると判断される量を設定しているため、Sham 群に対する投薬は骨に対する治療効果が得られるはずであると回答した。しかしながら、CKD 群とどのような差がでるかについては、検証が行えていないので今後の検討課題に挙げられると回答した。

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 CKD を合併する骨粗鬆症患者に対する適した骨粗鬆症治療薬選択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。