



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	骨粗鬆症の診断、治療に対する問題点への臨床的、基礎的病態解明アプローチ [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	石津, 帆高
Description	配架番号 : 2888
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16396号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95385
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIZU_Hotaka_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 石 津 帆 高

	主査	教授	高 橋 誠
審査担当者	副査	教授	荒 戸 照 世
	副査	教授	山 本 有 平

学 位 論 文 題 名

骨粗鬆症の診断、治療に対する問題点への臨床的、基礎的病態解明アプローチ
(Clinical and Basic Pathophysiological Approaches to the Challenges in Diagnosis
and Treatment of Osteoporosis)

この論文で申請者は、骨粗鬆症の臨床的課題を解決するため実施した、近年開発された骨密度測定法 REMS の有用性に関する研究（第 1～2 章）、二次骨折のリスク因子に関する研究（第 3～4 章）、さらに骨粗鬆症治療薬であるデノスマブの non-responder に関する研究（第 5 章）に続いて、デノズマブ中止後のリバウンド現象に関する基礎的研究（第 6～8 章）について、その内容を述べた。

審査にあたり、副査の荒戸教授から、論文が 8 章立てとなっているが、REMS に関する第 1～2 章、二次骨折のリスク因子に関する第 3～4 章、デノスマブの non-responder に関する第 5 章、デノズマブ中止後のリバウンド現象に関する第 6～8 章をまとめた方がよりイメージがつかみやすいとのコメントがあった。続いて第 1 章に関して、REMS での測定値診断基準について質問があった。申請者は、今後 REMS の大規模な検証が行われた後に REMS での診断基準が確立することが期待されると述べた。続いて第 3～4 章に関して、2 つの研究の関連性について質問があった。申請者は、第 4 章は、第 3 章の延長試験として当初の仮説になかった項目を追加調査し検討した研究であると述べた。続いて第 5 章に関して、活性型 VD3 の影響について質問があった。申請者は、Zn 欠乏状態では破骨細胞の活性が低下しており、活性型 VD3 の影響は大きくないと考えているが、骨代謝マーカーを測定していないことが本研究の限界であると述べた。続いて第 6～8 章に関して、WT マウスでの FCR γ の影響について質問があった。申請者は、RNA-seq 解析では検知されず RT-qPCR でギリギリ出てくる程度であり、当初はそれほどの影響を考慮していなかったと述べた。さらに、Syk 阻害剤による負のフィードバックの治療効果への影響について質問があった。申請者は、Syk 阻害剤中止後のリバウンド現象を検証しており、治療効果への影響は限定的と考えていると述べた。

次いで、副査の山本教授から、既に第 1～5 章の内容で 4 つの英文論文が出版されていて素晴らしいが、第 6 章～8 章の内容についての投稿準備について質問があった。申請者は、投稿準備は整っているが、特許出願の関係で投稿に至っていないと述べた。続いて、第 1～2 章に関して、REMS 測定機器は既に諸種検証されて上梓されているのではないかととの質問があった。申請者は、測定機器としての性能は検証されているが、アーチファクトに関

する知見はまだ少ないと述べた。続いて、第3～4章に関して、骨折リエゾンサービスについて質問があった。申請者は、サービスの概要、骨粗鬆症リエゾンサービスとの関係について説明した。さらに、各施設で実施されている骨折リエゾンサービスのレベルについて質問があった。申請者は、国際基準でシルバーないしブロンズ認定されている施設であると述べた。続いて、骨粗鬆症研究における対象者の性別について質問があった。申請者は、本論文では第5章のみ閉経後骨粗鬆症に限定したが、第3～4章は大腿骨骨折患者群として性別を限定せず解析したと述べた。

次いで、主査の高橋教授から、第1～2章に関して、REMSの骨密度測定原理について質問があった。申請者は、REMSの骨密度は真の骨密度ではなく推定骨密度であると説明した。続いて、第4章に関して、新たな二次骨折予測指標を作成する予定について質問があった。申請者は、そのような取組を進めているところであると述べた。続いて、第6～8章に関して、マウスでの結果をヒトに適用することについて質問があった。申請者は、Syk阻害剤の投与間隔については今後検討が必要と考えていると述べた。

本論文は、骨粗鬆症の診断および治療における臨床的課題を明らかにするとともに、デノスマブのリバウンド現象の基礎的解析から新たな治療標的を見いだした価値ある研究である。またそれらの内容は、学会発表として、日本整形外科学会、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、および米国 Orthopaedic Research Society 年次集会等で口演され、第1～5章の内容については、基礎論文として、英文学術誌に既に掲載されている。

審査員一同は、これらの成果を評価し、質疑応答の内容と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。