

論文審査の結果の要旨

氏名：神田 循吉

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：骨折の発生予防を目的とした薬剤誘発骨脆弱性に関する研究

審査委員：（主査） 教授 伊藤 芳久

（副査） 教授 石毛 久美子

教授 小野 真一

教授 木澤 靖夫

骨粗鬆症は、従来骨脆弱性の増大により骨折の危険性が高まる疾患と定義されてきたが、近年「骨密度」と骨微細構造や骨代謝回転、骨石灰化度などを要因とする「骨質」の2つの要因により規定される骨強度の低下を特徴とし骨折リスクが高まる疾患と定義されるようになった。本論文は、薬剤誘発骨脆弱性とその結果生じる骨折の発生予防を目的として、これまで主に骨量に影響を及ぼすことが報告されているグルココルチコイド、ピオグリタゾンおよび古典的抗てんかん薬の影響を骨質を中心に評価するとともに、新規抗てんかん薬の骨形態に及ぼす影響を骨微細構造や骨リモデリング、骨石灰化度などの骨組織レベルで詳細に評価したものである。

1. 抗炎症力価の異なる合成グルココルチコイド（GC）の短期投与による骨代謝への影響

抗炎症力価の異なる3種類のGCをそれぞれの抗炎症作用が同等となるように投与量を設定し、ラットに14日間連日皮下投与を行い、骨代謝に及ぼす影響について比較検討した。その結果、ヒドロコルチゾン(20 mg/kg)とプレドニゾン(5 mg/kg)投与による骨密度への有意な影響は認められなかったが、デキサメタゾン(0.8 mg/kg)投与群では、大腿骨骨幹骨密度の有意な減少と類骨面、骨芽細胞面、骨石灰化面および浸食面、破骨細胞面、および破骨細胞数の有意な減少が認められた。以上の結果から、GCの抗炎症効果と骨代謝への影響には関連性がなく、デキサメタゾンは14日間の短期投与でも骨密度の減少に加えて骨代謝回転の抑制ならびに骨石灰化度の低下によりステロイド性骨粗鬆症を誘発することが明らかとなった。

2. インスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンの骨代謝に及ぼす影響

インスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンをラットに24週間連日経口投与し、主に骨吸収への影響について検討を行った。その結果、20 mg/kg投与群では、骨強度の低下ならびに骨密度の減少、浸食面や破骨細胞数、破骨細胞面の有意な増加が認められた。以上の結果から、ピオグリタゾンは、骨形成の抑制に加え、骨吸収を亢進して骨リモデリングの破綻による骨質の劣化を引き起こすことが明らかとなった。

3. 新規抗てんかん薬の骨代謝に及ぼす影響

古典的な抗てんかん薬の1つであるフェニトイン(20 mg/kg)の12週間連日経口投与は、ラットにおいて骨強度の有意な低下および骨密度の有意な減少に加えて、破骨細胞機能の促進による骨吸収活性の亢進と骨微細構造の劣化を引き起こすことが明らかになった。次に、新規抗てんかん薬であるガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム12週間連日経口投与の骨代謝に及ぼす影響について詳細な検討を行った結果、ガバペンチン(150 mg/kg)投与により、ラットにおいて骨形成の抑制と骨吸収の亢進による海綿骨微細構造の劣化が認められ、トピラマート(20 mg/kg)の投与により、骨形成の抑制と骨石灰化度の低下が認められた。また、ペランパネル(3 mg/kg)の6週間連日経口投与により、マウスにおいて骨形成の抑制と骨石灰化度の低下ならびに骨吸収の亢進が認められた。一方、ラモトリギン(2 mg/kg, 10 mg/kg)とレベチラセタム(50 mg/kg, 200 mg/kg)のラットへの投与では、他の新規抗てんかん薬のような骨質への影響は認められず、今回の投与条件では骨脆弱性を誘発する可能性はきわめて低いことが明らかとなった。

上記1～3の結果より、GC、ピオグリタゾン、古典的抗てんかん薬および新規抗てんかん薬により誘発される薬剤誘発骨脆弱性に関して、「骨質」を中心とした新たな知見が得られた。また、本論文では、これまで骨代謝への影響が報告されていなかった新規抗てんかん薬について詳細に検討し、それらの影響には多様性があることを明らかにした。これらの知見は、特に高齢の患者の薬剤誘発骨脆弱性による転倒・骨折の予防および新たな予防法の確立に大きく寄与するものと考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成30年1月18日