

審 査 結 果 の 要 旨

審査委員（主査） 中村 道郎 印

学位申請者 濱野 直人

論文題目 「透析患者における線維芽細胞増殖因子 23 と内因性エリスロポエチン，赤血球造血刺激因子製剤，エリスロポエチン抵抗性との関係」

本論文は、比較的大規模な維持透析患者 654 名を対象として、腎性貧血関連因子と 2 種類のアッセイで測定した FGF23 (Fibroblast growth factor 23) 値との関係を、多変量線形回帰モデル等を主に用いて解析した横断的観察研究で、詳細な考察を加えまとめられている。維持透析患者で異常高値を示すことが知られている FGF23 が、エリスロポエチン (EPO) 産生や EPO 受容体発現を抑制するという基礎研究がある一方で、内因性・外因性 EPO は FGF23 産生を促進するという両者の関連性を示す既報が本研究の背景にある。両者の関連性を大規模に調べた臨床研究はなく、その意義も不明である。

本研究の対象全体の約 70%にあたる 458 名がエリスロポエチン製剤 (ESA) を投与されており、ESA の投与量と FGF23 値は、アッセイの種類を問わず正の関連性が認められた。一方、貧血関連パラメータでは二つの測定法での FGF23 値に一貫性がなく、C 端 FGF23 値のみその高値は、ESA 抵抗性上昇、Hb 低値、内因性 EPO 高値などと有意な関連性を認めた。その関連性は複数の交絡因子を調整した線形回帰モデルでも一貫して示された。

申請者は、初めて導き出されたこれらの結果をもとに、FGF23 と造血作用との関連性や意義について詳細な考察を論文内に議論し、アッセイ法の相違がもたらす FGF23 の病態生理的意義についてはさらなる発展した研究が必要と述べている。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. 透析患者における FGF23 に対する対処法について
2. ESA が FGF23 を誘導するメカニズムについて
3. FGF23 が EPO 産生を抑制する (ESA の効果を相殺する) メカニズムについて
4. intact FGF23 ではなく C 端 FGF23 にのみ関連が認められた理由について
5. C 端 FGF23 の機能に関する国内外からの情報について
6. N 端 FGF23 を測定して貧血因子との関連性を調べた報告について
7. 本研究成果は医療にどのように役立つのかについて
8. 日本人での FGF23 の機能的ドメインにおけるバリエーションについて
9. ESA 投与群・非投与群で Hb 値に差がないが、ESA 投与についての基準について
10. ESA 投与群より非投与群の FGF 低値が想定されるが有意差がない理由について
11. 交絡因子により多変量解析モデルを複数用いているが、その根拠について
12. 横断的研究である本研究の限界を克服するための工夫について
13. 透析患者では血中に C 端 FGF23 フラグメントは存在しないという報告があるが、本研究で intact FGF23 と C-terminal FGF23 で結果が異なっていた理由について
14. C-terminal FGF23 で結果が強く出る傾向にあったが、その解釈について
15. FGF23 の代謝・排泄経路や、透析性について
16. 骨髄系細胞における、FGF23 の受容体について、アフィニティや Klotho との共受容体について
17. EPO 抵抗性 (ERI) の要因の一つとして副甲状腺ホルモンとの関連性について
18. 内因性 EPO 濃度と強い関連性があった C 端 FGF23 の意義と今後の研究への可能性について

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、さらには本人のこれまでの臨床経験によって育まれた知識を駆使して十分な回答を行い、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常や腎性貧血の領域のみならず、腎内分泌代謝内科学ならびに関連医学領域に関する幅広い知識と考察力が申請者には備わっており、発表力や説明能力にも秀逸したものが伺えた。

本研究で得られた知見は、FGF23 が腎性貧血の病態に関与する可能性を示したものであり、今後の病態解明や治療戦略の構築に重要な示唆を与えることから、博士論文として十分に価値のある内容と考えられる。この領域の研究のさらなる発展に寄与できると考えられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 濱野 直人氏は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	中村 道郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（畜産学）	椎名 隆	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	八幡 崇	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	鬼塚 真仁	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	駒場 大峰	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）