

Title	Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfecta
Author(s)	北岡, 太一
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58196">https://hdl.handle.net/11094/58196</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【80】				
氏 名	きた	おか	た	いち
	北	岡	太	一
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	第	2 4 4 0 2	号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻			
学 位 論 文 名	Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfecta  (骨形成不全症に対するパミドロネート点滴治療によるFGF23分泌への影響)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大 藁 恵一  (副査) 教 授 吉 川 秀 樹 教 授 楽 木 宏 実			

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) は、主に骨細胞から分泌され、尿管管でのナトリウム・リン共輸送体および1- $\alpha$  水酸化酵素の発現低下を介し、血中リン (P) 値を低下させる。FGF23分泌の影響因子として、1,25(OH) $_2$ D及びP過剰の報告はあるが、制御機構の詳細は不明である。一方、骨脆弱性、低骨密度を呈する骨形成不全症 (OI) の治療として、骨吸収抑制剤であるパミドロネート (PAM) の周期的投与が確立されている。PAMによる急性期の骨ミネラル代謝に関してRauchらは、カルシウム (Ca)、Pの低下とそれに反応した副甲状腺ホルモンおよび1,25(OH) $_2$ Dの上昇を報告しているが、FGF23については検討されていない。

本研究では、P代謝およびFGF23制御機構を明らかにする為に、周期的PAM治療施行中のOI児においてFGF23の変化を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

連日3日間PAM点滴治療を2サイクル施行したOI児13名において、PAM点滴前後および5日目の血液と、第1、3、5日目の早朝空腹時第2尿を採取し、Ca、P、intact PTH (PTH)、1,25(OH) $_2$ D、intact FGF23 (FGF23)、骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)、I型コラーゲンNテロペプチド (NTx) およびTmP/GFRについて経時変化および治療前後の変化量について検討を行った。

連日3日間PAM治療の間、CaおよびPは低下し、それに反応するように1,25(OH) $_2$ DおよびPTHは上昇した。FGF23もCaおよびPと同様に低下したが、その有意な低下はPの低下に先行していた。各測定項目について治療前後の変化量を $\Delta$ として検討したところ、 $\Delta$ Ca、 $\Delta$ P、 $\Delta$ PTH、 $\Delta$ TmP/GFR、 $\Delta$ NTxおよび $\Delta$ BAPは1サイクル目に比べ2サイクル目で有意に減少していたが、 $\Delta$ FGF23および $\Delta$ 1,25(OH) $_2$ Dは両サイクルで有意差を認めなかった。しかし $\Delta$ FGF23は、 $\Delta$ 1,25(OH) $_2$ Dと有意な相関を認めず、また $\Delta$ Caおよび $\Delta$ NTx以外の $\Delta$ Pを含むすべてのパラメータとの有意な相関も認めなかった。1,25(OH) $_2$ DおよびPTHは、FGF23を上

昇させると報告されているが、両ホルモンの上昇はFGF23低下後の反応であり、FGF23の低下を説明できない。一方、PはFGF23の主要な調節因子とされているので、FGF23の低下はPの低下を介している可能性が考えられたが、FGF23の変化はPの低下に先行し、さらに $\Delta$ FGF23と $\Delta$ Pとの間に有意な相関を認めないことから、FGF23の低下はPの低下から独立したものであると考えられた。

仮にFGF23が、TGF $\beta$ などと同様に骨基質に貯蔵されているならば、PAMによる破骨細胞機能抑制を介してFGF23が低下する可能性が考えられる。そこで $\Delta$ FGF23との関連因子を探索するために重回帰分析を行ったところ、1サイクル目では $\Delta$ NTxが有意な変数として挙げられた(標準化 $\beta$  = 0.607,  $p$  = 0.012)。しかし、 $\Delta$ FGF23は両サイクルで同程度であったのに対し、 $\Delta$ Ca、 $\Delta$ Pおよび $\Delta$ NTxは2サイクル目で減少しており、これはPAMによる骨吸収抑制効果が2サイクル目において減少していることを反映していると考えられる。それに対し、FGF23が両サイクルで同程度の低下を示していることから、FGF23の低下には骨吸収抑制以外の機序が関与している可能性が考えられる。これを支持する結果として2サイクル目において $\Delta$ FGF23と $\Delta$ NTxは有意な相関を示さなかった。

最近、破骨細胞ばかりでなく骨細胞および骨芽細胞もビスフォスフォネートの重要な標的細胞であること、PAMはconnexin 43を介して骨細胞の生存を促進することが報告されている。 $\Delta$ FGF23と連日3日間のPAMの体重あたりの総投与量[mg/kg]について検討したところ、両サイクルともに有意な相関は認めなかった(1サイクル目  $r$  = -0.106,  $p$  = 0.769; 2サイクル目  $r$  = -0.544,  $p$  = 0.055)が、重回帰分析において2サイクル目でPAMの投与量が最も関連の強い変数であったことから、PAMによる骨細胞および骨芽細胞への直接作用がFGF23の低下に部分的に影響している可能性が示唆された。

#### 〔 総 括 〕

PAMの骨吸収抑制作用によるFGF23の急峻な低下を初めて見いだした。本研究におけるFGF23の低下の機序は明確にできていないが、PAMによる骨吸収抑制あるいはFGF23分泌に関わる骨細胞へのPAMの直接作用の可能性があると示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) は、リン (P) 代謝に関わる因子であり、主に骨細胞から分泌される。分泌に影響する因子として1,25(OH)2D及びP過剰等の報告はあるが分泌制御機構の詳細は不明である。本研究の目的は、周期的パミドロネート (PAM) 点滴治療中の骨形成不全症児においてFGF23の動態を検討し、FGF23分泌制御機構の解明することである。PAM治療によりCa及びPの低下を認め、それらに先行したFGF23の低下を認めた。初回治療に比し2回目では、Ca及びPの変化量が有意に減少したが、FGF23の変化量に有意差はなくPの変化量との間に相関を認めなかった。重回帰分析では、初回治療でNTxの、2回目でPAM投与量のFGF23低下への影響が示唆された。PAMはFGF23分泌に影響を及ぼし、その速い影響はPの変化ではなく、骨吸収抑制作用あるいはFGF23分泌に関わる骨細胞への直接作用の可能性があると考えられた。

本研究におけるPAMによるFGF23の急峻な低下は初めての報告であり、FGF23分泌制御機構の解明に新たな知見を与えるものとして学位論文に値する。