

|          |   |
|----------|---|
| 氏名       | わ だ みち ひと<br>和 田 倫 齊  |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (農 学)   |
| 学位記番号    | 論 農 博 第 2347 号  |
| 学位授与の日付  | 平 成 13 年 1 月 23 日   |
| 学位授与の要件  | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当   |
| 学位論文題目   | Pharmacological Study on a Parathyroid Calcium-Receptor Activator<br>in Rats with Renal Insufficiency<br>(腎不全ラットにおける副甲状腺カルシウム受容体作働薬に関する薬理的<br>研究) |
| 論文調査委員   | (主 査)<br>教 授 宮 本 元 教 授 今 井 裕 教 授 矢 野 秀 雄  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

カルシウム受容体は副甲状腺ホルモン (PTH) 分泌を調節している。本受容体を活性化する薬剤 (カルシウム受容体作働薬) が最近見出された。カルシウム受容体作働薬は PTH 分泌を抑制し、腎不全患者における副甲状腺機能亢進症治療薬として有望と考えられる。本論文は、カルシウム受容体作働薬 (NPS R-568) の薬理学的特性を、腎不全ラットにおいて明らかにするものであり、内容は次のように要約される。

第 1 章では、カルシウム受容体およびその作働薬である NPS R-568 発見の経緯等を紹介し、本論文における研究の目的および意義を述べている。

第 2 章では、副甲状腺細胞の増殖に対するカルシウム受容体作働薬の薬理学的作用を検討している。今まで、カルシウム受容体が細胞増殖を制御するかどうかについては異論が存在していた。そこで、プロモデオキシウリジンの取りこみを指標として細胞増殖を評価したところ、腎不全ラットにおける副甲状腺細胞増殖を NPS R-568 が顕著に抑制することが明らかになった。一方、アポトーシスは観察されなかった。本結果より、カルシウム受容体が副甲状腺細胞増殖に関与することが示された。

第 3 章では、副甲状腺過形成を、カルシウム受容体作働薬が予防しうることを見出している。臨床的には、腺過形成 (実質細胞数の増加による腺肥大) の予防が重要とされるが、有効な治療法は確立されていなかった。そこで、腎不全ラットにおいて、NPS R-568 の長期投与を試み、全実質細胞数を定量形態学的手法により計測した。その結果、投薬 2 ヶ月後に、腺過形成の進展がほぼ完全に抑制されることが明らかになった。本作用は、アポトーシスを介さないと推定された。

第 4 章では、カルシウム受容体作働薬が、腎不全ラットにおける骨病変を改善することを述べている。腎不全にともない種々の骨病変が生じるが、最も頻度の高い骨病変は、過剰な PTH 分泌が発症因子となって生じる線維性骨炎である。そこで、腎不全ラットにおいて線維性骨炎の発症頻度を調べたところ、NPS R-568 投与はこれをほぼ完全に抑制した。さらに、大腿骨皮質部の剛性を測定したところ、線維性骨炎にともなう骨強度の低下を完全に回復させることが明らかになった。これら骨に対する作用は、血中 PTH 濃度低下とよく相関した。

第 5 章では、カルシウム受容体作働薬が、新規な骨形成促進作用を有することを見出している。副甲状腺機能亢進症にともなう骨疾患の発症機序の一つとして、骨が PTH に対する反応性を失う現象が挙げられる。これは、高濃度の PTH が持続的にその受容体に作用することで、受容体脱感作が生じるためと推定されている。そこで、NPS R-568 の連日経口投与により PTH を間欠的に低下させたところ、骨密度および骨量の増加が認められた。本作用は、骨における PTH 受容体の感受性が回復し、骨形成が亢進するためと考えられた。

第 6 章では、本研究で得られた結果に関する総合的な考察およびまとめが述べられ、カルシウム受容体作働薬の臨床応用の可能性が示唆されている。

## 論文審査の結果の要旨

副甲状腺カルシウム受容体に関して、副甲状腺ホルモン（PTH）分泌調節以外の生物学的機能については不明な点が多い。また、近年、カルシウム受容体作働薬（NPS R-568）が見出されたが、病態動物における薬理学的研究は未着手の領域である。本研究は、NPS R-568を用いて、腎不全ラットにおけるカルシウム受容体作働薬の薬理学的特性を世界に先駆けて明らかにし、今まで異論の多かったカルシウム受容体の機能を解明している。本論文の評価すべき点は次のとおりである。

1. 腎不全ラットにおいて、カルシウム受容体作働薬が、副甲状腺細胞増殖を抑制することにより、腺過形成を予防することを証明した。一方、アポトーシスを示す証拠は得られなかった。本研究により、カルシウム受容体はアポトーシスではなく細胞増殖を制御することが明らかになった。
2. 腎不全ラットにおいて、線維性骨炎と呼ばれる骨病変をカルシウム受容体作働薬が改善することを明らかにした。とりわけ、骨強度試験により骨剛性の回復を証明したことは、腎不全患者において骨折が問題となっていることから意義深い。
3. カルシウム受容体作働薬の連日経口投与が、血中PTH濃度を間欠的に低下させ、骨形成を促進させることを見出した。PTH分泌をダイナミックに変動させる薬剤は、本作働薬以前には存在しなかった。本研究の結果は、今まで知られていなかった骨形成促進機序の存在を示唆する。

以上のように、本論文は、カルシウム受容体作働薬の薬理学的特性を明らかにし、今まで異論のあったカルシウム受容体の機能に関して多くの新知見を得ている。また、骨病変治療薬として、カルシウム受容体作働薬の有効性を見出している。本研究は、薬理学、内分泌学および実験動物学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成12年10月30日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。