

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	中鉢 正太郎
論文審査担当者	主査 内科学 別役 智子			
	解剖学 松尾 光一	内科学 福田 恵一		
	リハビリテーション医学 里 宇明 元			
学力確認担当者：岡野 栄之				審査委員長：松尾 光一
				試問日：平成27年 3月 9日

## (論文審査の要旨)

論文題名：Polymorphism of *LRP5* gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD  
(低比重リポタンパク(LDL)受容体関連タンパク5の遺伝子多型と肺気腫の重症度は日本人COPD患者とその予備群に併存する骨粗鬆症に関連する)

本研究では、chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 及びその予備群に併存する骨粗鬆症の*LRP5*遺伝子多型、画像、臨床評価項目から骨粗鬆症の危険因子が検討された。多変量解析にて女性であること、気腫化の程度が重症であること、*LRP5*遺伝子多型A1330VがTT群であることは骨粗鬆症のリスク因子であった。女性であること、貧血があること、骨粗鬆症もしくは骨量減少症であることは独立して胸腰椎圧迫骨折のリスク因子であった。これらの結果からCOPDに合併する骨粗鬆症の病態は複雑であり、性別、臨床的な病型、遺伝的素因が関与することが確認された。

審査では、女性が少なく男性のみで解析すべきでないかと問われ、多変量解析にて性別とは独立して有意差がでているため他の因子も骨粗鬆症、骨折に関与していると回答された。また、身体活動度の測定方法について問われ、患者アンケートを用いたため、広く一般的に認められた評価方法ではないと回答された。さらに、貧血が骨粗鬆症・骨折のリスクとなる理由および貧血群の特徴が問われ、貧血は癌などの併存症、年齢などがリスクとなっているため骨密度とリスクが重なる可能性があることが回答された。これについて貧血と骨粗鬆症には低栄養、ビタミンD欠乏が両者の共通した病態と推察されることが指摘された。COPD骨粗鬆症の病態は高回転、低回転のどちらかと問われ、本研究では測定していないが、過去の報告では骨代謝マーカーはCOPD骨粗鬆症、骨粗鬆症がない群で有意差がなく一定の見解が得られていないと回答された。また*LRP5* A1330Vの下流シグナルについて問われ、下流シグナルの検討はされていないが、CC群、CT群で有意差がなくTT群で骨密度のTスコアが有意に低かったのでTTとなることがタンパクの機能に悪影響を及ぼすと思われると回答された。肺気腫と*LRP5*遺伝子多型との関係については、*LRP5*遺伝子多型は骨密度のみと関連しており、COPDとの関連はなかったと回答された。日常臨床に今回の結果がどのように役立つかと問われ、今回の結果で明らかになったリスク因子を持つ患者に積極的に骨密度の測定や、治療を検討すると回答された。さらに他の遺伝子多型変異でなくA1330Vを選択した理由、骨密度の差の有無、盲など他の臨床兆候の有無が問われ、過去の報告で骨密度低下と関連が強いA1330V変異を選択したこと、盲などの臨床兆候はなかったことが回答された。多くの*LRP5*遺伝子多型パターンの中でA1330Vが骨密度に変化をもたらす理由については不明と回答された。最後にCOPD、骨粗鬆症を引き起こすと考えられている共通の病態について問われ、肺の炎症からRANKL/OPG系の破綻により骨粗鬆症が起こることが報告されていると回答された。これに対し、肺からだけでなく、逆に骨粗鬆症が最初に起こり、肺の破壊が起こる可能性もあることが指摘された。

以上、本研究では今後さらに検討すべき課題が残されているが、COPDに合併する骨粗鬆症における*LRP5*遺伝子多型についての初めての報告であること、さらに胸部画像を含めた臨床データも含め多面的に検討されたという点で有意義な研究であると評価された。