

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 飯田 聡夫
 学位 博士 (農学)
 学位記番号 新大院博 (農) 第 205 号
 学位授与の日付 令和 2 年 3 月 2 3 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 博士論文名 高リン血症治療薬クエン酸第二鉄の新規生理学的機序の解明

論文審査委員 主査 教授・山田 宜永
 副査 教授・高田 良三
 副査 教授・杉山 稔恵
 副査 教授・中野 優
 副査 所長・新村 末雄
 副査 教授・太田 毅

博士論文の要旨

高リン血症を有する CKD 患者は食事療法に加えてリン吸着薬を服薬する必要がある。クエン酸第二鉄水和物は、保存期の CKD 患者も含め「慢性腎臓病患者における高リン血症」の効能・効果で承認され、リン吸着薬の選択肢の一つとして医療現場で用いられている。一方で、CKD は慢性炎症疾患でもあり、貧血はその主要な合併症の一つに挙げられる。CKD 患者においても多くの患者が鉄欠乏性貧血 (IDA) を合併しており、その治療として赤血球造血刺激因子製剤 (ESA 製剤)、静注や経口の鉄剤が投与されている。鉄剤投与の観点からクエン酸第二鉄の作用を見たところ、先の CKD 患者での臨床試験において、クエン酸第二鉄水和物は高リン血症を改善するだけでなく、ヘモグロビン値、トランスフェリン飽和度 (TSAT)、および血清フェリチン値の上昇を示した。すなわち、クエン酸第二鉄は高リン血症に対する血清リン濃度低下作用だけでなく、貧血改善作用も併せ持つ可能性が考えられる。一方、正常な腎機能を持ち、生体内リン量が貯留していない IDA 患者においては、クエン酸第二鉄がリン代謝と鉄代謝に対してどのような作用を示すのかは明らかとなっていない。また、鉄剤で懸念される酸化ストレスに対して、クエン酸第二鉄がどのような作用を有するののかも不明である。

(正常ラット試験)

そこで、本研究では、まず正常ラットを用いて、クエン酸第二鉄の鉄代謝関連パラメータ及びリン代謝関連パラメータに対する影響を検討した。結果、鉄代謝関連パラメータについて、3%クエン酸第二鉄投与群により、血清鉄濃度及び TSAT の有意な上昇、UIBC の有意な低下が認められた。また、3%クエン酸第二鉄投与群において、血清リン濃度及び尿中リン排泄量の有意な低下、血清カルシウム濃度の有意な上昇が確認された。さらに、リン排泄に促進的に働く iFGF23 の血清中濃度も低下していた。一方、0.3%クエン酸第二鉄投与群においては、鉄代謝、リン代謝のいずれのパラメータでも明らかな変化は認められなかった。以上のことから、正常ラットにおいて、クエン酸第二鉄の 3%の用量は鉄の吸収と同時にリン吸収に対する抑制作用を示す一方で、0.3%の用量は鉄代謝とリン代謝に明確な作用は示さないものと示唆された。

(鉄欠乏性貧血ラット試験)

次に、鉄欠乏食を給餌することにより、ラットを鉄欠乏性貧血状態にした上で、クエン酸第二鉄のリン代謝関連パラメータ及び鉄代謝関連パラメータに対する影響を検討した。鉄欠乏食を7日間与えることにより、ヘモグロビン値、RBC数、血清鉄濃度、TSATが減少し、UIBCが増加したことから、鉄欠乏性貧血状態となっていることが確認された。同鉄欠乏性貧血状態に0.3%クエン酸第二鉄を投与したところ、鉄欠乏食により減少したヘモグロビン値などの鉄関連パラメータがいずれも増加したことから、0.3%クエン酸第二鉄が造血を促進したことが示唆された。一方で、本試験において0.3%クエン酸第二鉄は、リン代謝関連のいずれのパラメータに対しても顕著に変化しなかったことから、鉄欠乏性貧血状態においては、0.3%の用量でのクエン酸第二鉄投与はリン代謝に影響することなく、造血作用を示す可能性が示唆された。

(酸化ストレスマーカーに対する影響)

正常ラットに、静注鉄剤である含糖酸化鉄を静脈内投与、あるいはクエン酸第二鉄水和物を経口投与した後、酸化ストレスマーカーの一つである血清中MDA濃度をTBARS濃度として測定し、その変動を検討した。また、各鉄剤投与時の血清鉄濃度、UIBCの変動を同時に検討した。各鉄剤の投与用量に関しては、それぞれの医薬品インタビューフォーム記載の臨床における1日最大用量を参考に、成人体重(60kg)で除して算出した。結果、血清中MDA濃度を酸化ストレスの指標として、静注鉄剤は投与後に酸化ストレスを亢進させることが本試験においても既報と同様に確認でき、クエン酸第二鉄水和物経口投与にはこのような酸化ストレスリスクは低い可能性が考えられた。また、クエン酸第二鉄水和物経口投与時に増加する血清鉄はそのほとんどがトランスフェリンに結合して安定な状態であるのに対し、静注鉄剤投与時に増加する血清鉄はそのほとんどがトランスフェリンに結合していない状態で(非トランスフェリン結合鉄として)存在しており、結果、一部の不安定鉄が酸化ストレスを引き起こす可能性が考えられた。

以上、鉄欠乏性貧血モデルラットを用いて、クエン酸第二鉄の鉄代謝に対する作用とリン代謝に対する作用を同時に検討することにより、クエン酸第二鉄がリン代謝に影響することなく、貧血改善作用を有する可能性を示した。また、クエン酸第二鉄の酸化ストレスに対する影響を静注鉄剤と同時に評価することにより検討し、クエン酸第二鉄は酸化ストレスの上昇を引き起こさない可能性が示された。今後、さらなる別の貧血モデルでの検討や、より長期間の連投試験などを実施することにより、一人でも多くの患者への恩恵となるように、クエン酸第二鉄及び疾患の理解を深めたい。

審査結果の要旨

本研究は、正常ラットおよび鉄欠乏性貧血モデルラットを用いて、クエン酸第二鉄の鉄代謝に対する作用とリン代謝に対する作用を同時に検討し、クエン酸第二鉄がリン代謝に影響することなく、貧血改善作用を有する可能性を報告した。また、クエン酸第二鉄の酸化ストレスに対する影響を静注鉄剤と同時に評価することにより検討し、クエン酸第二鉄は酸化ストレス上昇のリスクが小さい可能性を報告した。

クエン酸第二鉄の適応拡大の可能性を示すとともに、貧血治療における鉄剤の選択肢に新たな知見を提供する内容であると考えられる。

本研究の内容は、レフリーシステムの確立された学術雑誌に3件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

以上のことから、本論文は博士(農学)の博士論文として十分であると認定した。