

氏名	永瀬 真一		
学位の種類	博 士 (生物科学)		
学位記番号	博 甲 第 9052 号		
学位授与年月日	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	The Effect of Cathepsin K Inhibitor on Bone Metabolism (カテプシンK阻害剤の骨代謝に及ぼす作用)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	桑山 秀一
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	中野 賢太郎

論 文 の 要 旨

本論文は、骨吸収の主要なシステインプロテアーゼの一つであるカテプシン K に着目し、その阻害剤 ONO-5334 を用いた第 1 相臨床試験を行い、ヒトにおける安全性および骨代謝における生理作用を解析し、骨リモデリングにおける ONO-5334 の有効性について論述している。骨リモデリングにおいて、骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、骨吸収が相対的に過多となるために骨量が減少し、骨の脆弱性が高まった疾患が骨粗鬆症である。一般に、薬物療法としては骨量を増加させる目的でビスホスホネート製剤が汎用される。しかし、ビスホスホネート製剤は破骨細胞の活性を直接的に抑制するとともに破骨細胞数も減らすことから、カップリング機構を介して骨形成も抑制する。さらに、長期にわたる骨代謝の抑制により骨の質を劣化させる可能性があり、大腿骨頸部に起こる非定型骨折の原因ともなる。しかしながら、ビスホスホネート製剤以外に、安全に、かつ長期的に十分な骨折抑制効果を示す薬剤の開発は充分でなく、新たな作用メカニズムを有する治療薬の開発が望まれている。一方、ONO-5334 はカテプシン K に高い選択性を持つ低分子化合物で、マウス及びサルを用いた非臨床研究において骨吸収抑制作用及び骨密度増加作用が確認されている。本論文は、カテプシン K の骨吸収における重要性に着目し、カテプシン K の阻害剤 ONO-5334 を用いた第 1 相臨床試験により、ONO-5334 の薬物動態と骨リモデリングにおける生理作用と安全性を明らかにすることを目的としている。

本論文の第一章で著者は、計 52 例の閉経後女性を対象とし、3-600mg の ONO-5334 を単回投与した際の安全性、薬物動態および骨吸収抑制作用をプラセボを対照とした二重盲検比較試験により解析し、その成果について述べている。その結果、著者は、血中における骨吸収マーカー CTX が ONO-5334 の血中濃度増加に伴って投与 6 時間後までに速やかに低下し、100mg 以上の投与では投与 24 時間後でも顕著に低下することを明らかにした。また著者は、尿中 CTX も同様に低下が持続していたと言及している。さらに著者は、最高用量の 600mg では、血中及び尿中における骨吸収マーカー CTX および NTX のいずれもが、投

与 72 時間後においても顕著に低下したと述べている。さらに著者は、ONO-5334 は単回投与でも 24 時間以上持続する骨吸収抑制作用を示し、しかもその作用は容量依存的であることを明らかにしている。また著者は、明確な理由は不明ではあるが、血中および尿中のいずれにおいても CTX の方が NTX よりも鋭敏に反応したこと、また血中マーカーは尿中マーカーよりも鋭敏に反応したことなどを述べている。以上の結果から、第一章で著者は、ONO-5334 が新たな骨吸収抑制剤として優れて有効であることを明らかにできた述べている。

本論文の第二章で著者は、計 120 例の閉経後女性を対象とし、10-600mg の ONO-5334 を 15 日間あるいは 28 日間反復投与した際の安全性、薬物動態および骨代謝に及ぼす作用を二重盲検比較試験により解析している。その結果、著者は、血中 ONO-5334 濃度は反復投与 2 日後から定常状態に達し、反復投与開始 5-7 日後には CTX と NTX をマーカーとした骨吸収抑制作用が最大となり、その効果は投与終了まで維持されることを明らかにした。また著者は、投与終了とともに抑制効果は減弱したものの、300mg 以上の投与量では、投与終了 5-7 日後においても抑制効果を認めたと述べている。一方、著者は、骨形成マーカーについては PINP が 600mg の投与量で若干低下したものの、BAP は 28 日間の反復投与で全く変動しなかったことを明らかにした。さらに著者は、破骨細胞数とその活性状態を反映する TRAP5b については、反復投与期間中に変動が認めなかったと述べている。以上の結果から、第二章で著者は、ONO-5334 の反復投与は骨形成に影響することなく、骨吸収の抑制に優れて有効であると述べている。

本論文で著者は、(1) 閉経後女性 52 例を対象に ONO-5334 の単回投与による二重盲検試験を実施し、骨吸収マーカーである CTX および NTX の血中および尿中レベルがプラセボ群に比べて有意に低下し、有意に骨吸収抑制作用をもつことを明らかにしたと述べている。さらに著者は、この効果が ONO-5334 の容量依存的かつ持続的で、高容量の 600mg 投与でも特に副作用は認められなかったと述べている。さらに著者は、(2) 閉経後女性 120 例を対象に ONO-5334 の最大 28 日間に渡る反復投与による二重盲検試験を実施し、骨吸収マーカーの尿中レベルが顕著に減少し、その骨吸収抑制作用は 28 日間の長期投与においても継続的に維持されたと述べている。また著者は、BAP のレベルには変動がなく、骨形成能にはほとんど影響がないことを明らかにしている。これらの結果から、著者は、骨吸収抑制剤としての阻害剤 ONO-5334 の有効性および安全性を明らかにすることができ、骨粗鬆症の新たな薬剤治療法開発の道を大きく切り開くことができた述べている。

審 査 の 要 旨

本論文は、骨吸収に関わるカテプシン K の阻害剤 ONO-5334 に着目した第 1 相臨床試験により、(1) ONO-5334 の単回投与が骨吸収マーカー CTX と NTX の血中および尿中レベルを指標として、容量依存的かつ持続的に骨吸収を抑制すること、さらに (2) ONO-5334 の 28 日間に渡る反復投与が、骨形成能にはほとんど影響することなく、安全かつ有効に骨吸収を抑制することを明らかにしたものである。本論文は、骨吸収抑制剤としての阻害剤 ONO-5334 の有効性および安全性を明らかにしたもので、学術的にも大きな意義があるばかりでなく、骨粗鬆症の新たな薬剤治療法開発の道を開くもので、その功績は極めて大きい。

平成 31 年 1 月 28 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。