

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 宮 川 寛 済

線維芽細胞増殖因子 (FGF)-23 は、血中リンおよびカルシトリオール濃度の上昇に反応して骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモンである。ヒトでは、FGF-23 は慢性腎臓病 (CKD) のミネラル代謝異常に関与し、糸球体ろ過量 (GFR) の低下による体内のリンの蓄積に対して代償的に上昇する。CKD のヒトでは、血中 FGF-23 濃度は腎性二次性上皮小体機能亢進症および高リン血症に先行して上昇し、CKD の進行および生存期間の短縮と関連する。これに対して、動物では血漿 FGF-23 濃度に関する研究報告は極めて少ない。そこで本研究では、イヌでの FGF-23 が CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであるか、そして血清 FGF-23 濃度の上昇がその後の高リン血症発生および CKD の進行に関与するか否かを調査した。ネコについては、未だに調査されていない 1-8 歳齢のネコでの血清 FGF-23 濃度を CKD のステージ間で比較した。最後に、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの血清 FGF-23 濃度が高カルシウム血症と関連するか否かを調査した。

第 2 章：慢性腎臓病のイヌにおけるミネラル代謝異常の早期マーカーとしての血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の臨床的意義に関する検討

15 頭の臨床的な健康なイヌ (対照群) および 75 頭の CKD のイヌの血清検体および医療記録を回顧的に調査した。血清 FGF-23 濃度および他のリン代謝マーカーについて対照群と国際獣医腎臓病グループ (IRIS) のガイドラインに従って分類した CKD のステージ間で比較した。血清 FGF-23 濃度の参考範囲上限を対照群から算出し、CKD のステージ別に血清 FGF-23 濃度が上昇していたイヌの割合を調査し、イヌの血清 FGF-23 濃度を予測する独立変数を調査した。

その結果、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較して、CKD のステ

ージ 2 以降で有意に上昇していた。本章で算出した参考範囲に基づく
と、ステージ 2 では 73.1%のイヌで血清 FGF-23 濃度 (>528 pg/mL)
が上昇していたのに対し、血清 intact PTH 濃度 (>8.5 pg/mL)が上昇
していたイヌは 30.8%のみだった。血清リン濃度は、対照群と比較し
て CKD のステージ 4 でのみ有意に上昇していた。重回帰分析では
log 血清 intact PTH 濃度、log 血清クレアチニン濃度および log 血清
総カルシウムとリン濃度の積が log 血清 FGF-23 濃度を有意に予測す
る独立変数として選ばれた。

以上の結果から、CKD のイヌでの血清 FGF-23 濃度は、血清
intact PTH 濃度および血清リン濃度よりも早期のステージで上昇す
ることが明らかになり、イヌでも FGF-23 は CKD のミネラル代謝異
常の早期マーカーであることが解った。

第 3 章：高リン血症を伴わない慢性腎臓病のイヌでの血清線維芽細胞 増殖因子-23 濃度の臨床的意義に関する検討

42 頭の高リン血症を伴っていない CKD のイヌの血清検体および医
療記録を回顧的に調査した。高リン血症は血清リン濃度>5.0mg/dL、
そして CKD の進行は、血清 FGF-23 濃度の測定日の血清クレアチニ
ン濃度から 1.5 倍以上の上昇と定義した。Kaplan-Meier 曲線を作製
し、log-rank 検定を用いて群間の高リン血症発生および CKD の進行
までの期間を比較した。高リン血症発生および CKD の進行に対する
ハザード比を算出した。

その結果、血清 FGF-23 濃度が上昇していた CKD のイヌでは、
その後の高リン血症発生および CKD の進行までの期間が有意に短縮
した。単変量 Cox 回帰分析では、血清 FGF-23 濃度の上昇は高リン
血症発生および CKD の進行の有意なリスクだった。多変量 Cox 回帰
分析でも、血清 FGF-23 濃度の上昇は高リン血症発生および CKD の
進行に対する有意なリスク因子のままだった。

以上の結果から、高リン血症を伴っていない CKD のイヌでの血

清 FGF-23 濃度の上昇は、その後の高リン血症発生および CKD の進行リスクと有意に関連することが明らかになった。

第 4 章：若齢および中年齢のネコにおける慢性腎臓病のステージ間での血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度の比較に関する検討

1-8 歳齢の臨床的に健康な 7 頭のネコ（対照群）および 54 頭の CKD のネコにおける血清検体および医療記録を回顧的に調査した。

その結果、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較して、IRIS ステージ 1、ステージ 2 およびステージ 3-4 で有意に上昇していた。さらにステージ 3-4 の血清 FGF-23 濃度は、ステージ 1 および 2 よりも有意に高かった。いっぽう、血清リン濃度には群間で有意差は認められなかった。重回帰分析では、log 血清尿素窒素濃度、log 血清リン濃度および log 血中イオン化カルシウム濃度が log 血清 FGF-23 濃度を有意に予測する独立変数だった。重回帰分析では、血清 FGF-23 濃度は血清リン濃度および血中イオン化カルシウム濃度と有意に関連した。さらに血清リン濃度は群間で有意差を示さなかったが、血清 FGF-23 濃度は対照群と比較してステージ 1 より有意な上昇が認められた。

以上の結果から、FGF-23 は若齢および中年齢のネコでも CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであることが解った。

第 5 章：上部尿路結石を伴う慢性腎臓病のネコでの血清線維芽細胞増殖因子-23 濃度と血中カルシウム濃度の関連に関する検討

CKD と診断され、腎および/または尿管結石を伴っている 32 頭のネコの血清検体および医療記録を回顧的に調査した。血清 FGF-23 濃度に対する糸球体ろ過量およびリンの影響を最小にするため、血清クレアチニン濃度 > 2.8 mg/dL および/または血清リン濃度 \geq 4.5 mg/dL のネコは除外した。血清総カルシウム濃度 > 11.5 mg/dL および血中イオン化カルシウム濃度 > 1.40 mmol/L に基づき、高総カルシウム血症群

(H-tCa)および正常総カルシウム群 (N-tCa)、そして高イオン化カルシウム血症群 (H-iCa)および正常イオン化カルシウム群 (N-iCa)に分類し、血清 FGF-23 濃度をそれぞれ群間比較した。

その結果、血清 FGF-23 濃度は N-tCa および N-iCa と比較して、H-tCa および H-iCa でそれぞれ有意に高かった。また、血清 FGF-23 濃度は血清総カルシウム濃度および血中イオン化カルシウム濃度と有意に正相関した。いっぽう、血清 FGF-23 濃度は血清クレアチニンおよびリン濃度とは有意な相関性を示さなかった。

以上の所見から、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの血清 FGF-23 濃度の上昇は、糸球体ろ過量およびリンとは独立して高カルシウム血症と関連することが解った。げっ歯類の研究を踏まえると、本章の結果は高カルシウム血症も血清 FGF-23 濃度を上昇させる原因になり得ると考えられた。

以上のように、本論文は、CKD のイヌでは血清 FGF-23 濃度は、腎性二次性上皮小体機能亢進症および高リン血症よりも先行して上昇することを明らかにした。また、CKD のイヌでの高リン血症に先行して生じた血清 FGF-23 濃度の上昇は、その後の高リン血症発生および CKD の進行リスクであることも明らかにした。以上の知見は、CKD のイヌでは FGF-23 はリン制限食の開始タイミングを決定するマーカーになる可能性を強く示している。加えて、ネコでは若齢および中年齢の CKD であっても血清 FGF-23 濃度は CKD のミネラル代謝異常の早期マーカーであることを証明した。また、上部尿路結石を伴う CKD のネコでの高カルシウム血症が血清 FGF-23 濃度の上昇と関連していることも見出しており、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。