

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 村田 竜也

〔題名〕

HIF-PH 阻害薬の腎性貧血改善予測マーカーとして血清ヘプシジン測定は有用である

〔要旨〕

【背景】腎機能低下に伴う腎性貧血は、主としてエリスロポエチン産生低下と慢性炎症に伴う機能的鉄欠乏により発症すると考えられている。2019 年以降、腎性貧血の新規治療薬として HIF-PH 阻害薬が上市され、内因性エリスロポエチン産生を促すとともに、鉄代謝の改善作用を示すことが報告されている。HIF-PH 阻害薬投与中の鉄代謝マーカーの変化は、これまで多くの臨床試験で評価されているが、臨床現場で治療効果予測判定に有用なマーカーは報告されていない。本研究では、ヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの測定を行い、HIF-PH 阻害薬投与中の貧血改善予測因子の探索的解析を行った。

【方法】2021 年 1 月から 11 月までに広島総合病院を受診した保存期腎不全患者 48 例において、HIF-PH 阻害薬を投与した患者（HIF-PHi 群）19 例と遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤を投与した患者（ESA 群）29 例の採血時残余検体を用いて、血液学的検査とヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの測定を行った。

【結果】 HIF-PHi 群と ESA 群のヘモグロビン有意差を認めなかったが、HIF-PHi 群の網状赤血球数は、ESA 群と比較して有意な上昇を示した。また、HIF-PHi 群において、1 ヶ月時点の Ret-He、血清鉄、フェリチン、TSAT、ヘプシジン値は ESA 群と比較し、有意に低下していた。さらに、HIF-PHi 群において、3 ヶ月時点のヘモグロビン値の上昇と 1 ヶ月時点のヘプシジン値の低下は、有意な負の相関を示した。

【考察】HIF-PHi 群において、治療後の血清ヘプシジン早期低下が貧血改善を予測する指標として有用であると考えられた。また、本研究で用いたヘプシジン測定試薬は、一般的な生化学自動分析装置に対応しており、約 10 分で測定が完了する。その迅速性と汎用性から、一般病院における臨床検査への応用が十分に可能であると考えられた。

作成要領

1. 要旨は、800 字以内で、1 枚でまとめること。
2. 題名が欧文の場合は、和訳を（ ）書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1766 号 1766 邊	氏 名	村田 竜也
論文審査担当者	主査教授 野島 順三		
	副査教授 山本 健		
	副査教授 湯尻 俊昭		
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
HIF-PH 阻害薬の腎性貧血改善予測マーカーとして血清ヘプシジン測定は有用である			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Hepcidin values can help predict the responsiveness of roxadustat for treating anemia in patients with chronic kidney disease			
(HIF-PH阻害薬の腎性貧血改善予測マーカーとして血清ヘプシジン測定は有用である)			
掲載雑誌名			
Laboratory Medicine, Vol.56 No.6 P.608 -613 (2025 年 11 月掲載)			
著者名			
Tatsuya Murata, Tatsuhito Fukuoka, Takashi Fujii, Toshiaki Yujiri			
(論文審査の要旨)			
本学位論文は、HIF-PH 阻害薬投与中の腎性貧血患者において、血清ヘプシジン測定が貧血改善の予測指標となり得る可能性を提示したものである。HIF-PH 阻害薬は腎性貧血治療の新規経口薬として注目されているが、治療効果を早期に予測できる臨床指標は確立されていない。著者は、鉄代謝の中心的調節因子であるヘプシジンに着目し、臨床現場で実施可能な測定法を用いて検討した。 保存期腎不全患者 48 例を対象とし、HIF-PH 阻害薬投与群と ESA 投与群において、経時的に血液学的検査および鉄代謝マーカーの変化を検討した。その結果、ヘモグロビン値に有意差は認めなかったものの、HIF-PH 阻害薬投与群では網状赤血球数の有意な増加とともに、1 ヶ月時点でヘプシジン値の有意な低下を認めた。さらに、1 ヶ月時点のヘプシジン低下は 3 ヶ月後のヘモグロビン上昇と相関関係にあり、早期のヘプシジン変化が貧血改善を予測する可能性が示された。 本研究の特徴は、臨床検査として実装可能な LIA 法を用い、HIF-PH 阻害薬投与後の鉄代謝変化を時系列で解析した点にある。これにより、ヘプシジンが鉄代謝調節の上流因子として早期に変動し、治療反応性を予測する指標となり得ることを明らかにした。また、約 10 分で測定可能な迅速性と汎用性から、一般病院での臨床応用が期待される。			
【学位論文の総評】			
申請された博士論文の最も重要な研究成果は、腎性貧血の新規経口治療薬である HIF-PH 阻害薬投与患者において、治療開始早期の血清ヘプシジン値の低下が、その後の貧血改善を予測する指標となり得ることを、臨床試験により明らかにした点にある。これらの研究成果は、一般病院の検査室において臨床応用が可能な知見であり、臨床検査学領域の発展に寄与する重要な成果として評価される。また、本研究成果は質の高い国際学術誌に掲載されており、保健学専攻博士後期課程の学位論文（博士論文）として十分に値すると評価できる。以上のことから、本審査委員会は、村田竜也氏が博士後期課程の学位論文審査に合格したものと判断する。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。