

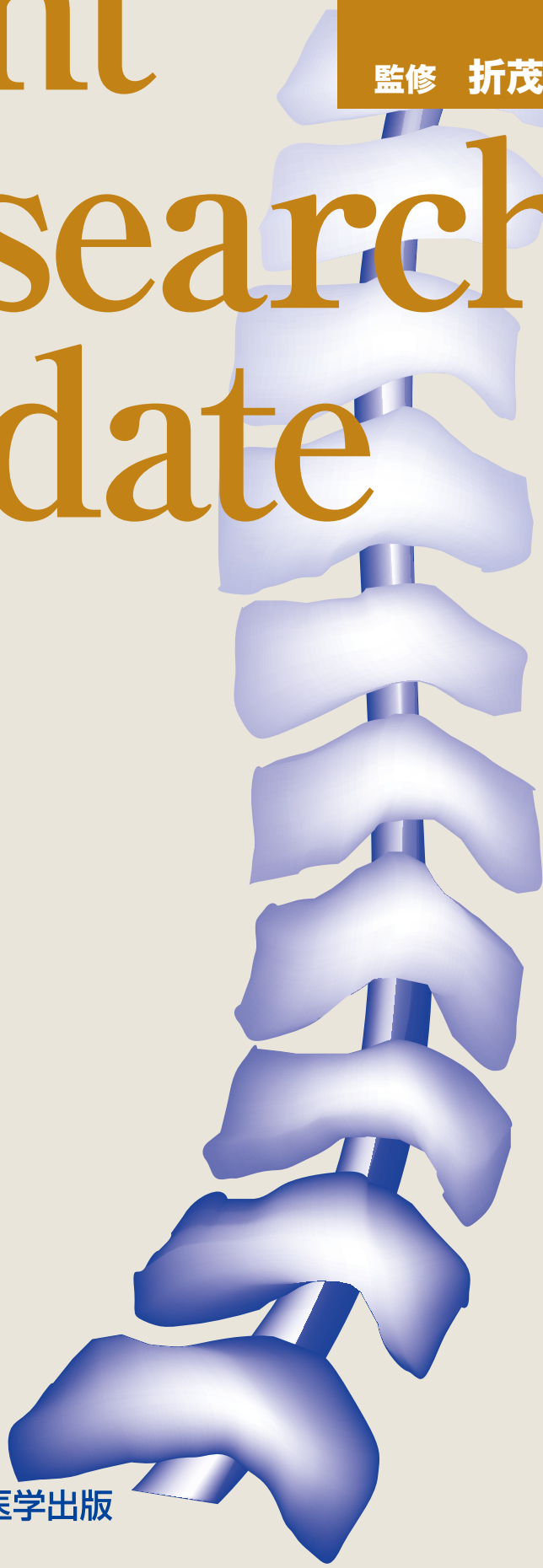
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 61
December
2016

監修 折茂 肇



監修

折茂 肇

公益財団法人 骨粗鬆症財団 理事長

顧問

松本 俊夫

徳島大学 藤井節郎記念医科学センター 顧問

編集

福本 誠二

徳島大学 藤井節郎記念医科学センター 特任教授

中島 友紀

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学 分野長 教授

宗圓 聰

近畿大学医学部奈良病院 整形外科・リウマチ科 教授

杉本 利嗣

島根大学医学部内科学講座 内科学第一 教授

田中 栄

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授

米田 俊之

米国インディアナ大学医学部 血液・腫瘍学部門 教授

大阪大学大学院歯学研究科 生化学教室 特任教授(非常勤)

(ABC 順)

本書は、PubMed（2016年4月～8月）に登録された論文の中より、骨代謝およびリウマチ領域研究の注目すべき論文を選択し、その要旨をご紹介します。

なお、本書は出版社および著者より特別の許可を得ていますが、この出版物のいかなる部分または全体を複製することは禁じられています。論文の詳しい内容や文献として引用される場合には、必ず原著論文をお読みいただき、それぞれの規定に準じて下さいますようお願いいたします。

(注1) 本文中には、本邦において承認外の用法・用量が報告されている場合があります。

また、掲載薬剤の一部には、本邦未承認薬が含まれている場合があります。

(注2) 本書に転載されている図表は原著論文にあるオリジナルを損わないよう基本的にそのままの形をもとにして作成されています。

本文目次

本号では、骨格系の幹細胞や炎症と骨芽細胞の関連、腸内細菌と骨代謝、二重特異性抗体の効果など、斬新な基礎研究の成果が紹介されています。また、新規骨粗鬆症治療薬の効果、副甲状腺機能低下症の治療や25-水酸化ビタミンD濃度と膵癌の関連、関節リウマチ患者の生命予後など、臨床面でも重要な論文が選ばれました。さらに本号では、筋肉におけるオステオカルシンシグナルの論文が取り上げられました。近年、ロコモティブシンドロームやサルコペニア、あるいはフレイルという術語が頻繁に使用されるようになりました。これに伴い、骨や関節に加え、筋肉に対する研究が注目を集めています。本邦でも、昨年日本筋学会が設立され、以降毎年学術集会が開催されています。従来筋研究の中心的対象疾患は、筋ジストロフィーでした。一時は不治の病と考えられたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対しては、エクソンスキッピングなどによる治療が開発されつつあります。一方今後は、老化や寝たきりなどに伴うサルコペニアの臨床的重要性がより増すものと予想されます。しかし現状では、サルコペニアに対する有効な薬物治療は確立されていません。今後筋研究のさらなる進展により、サルコペニアの予防や治療が可能となることが期待されます。

1996年にBone Research Updateとして創刊された本誌は、2004年に関節リウマチ領域を含めてBone & Joint Research Updateと改名され、本年で20周年を迎えました。また本年から、PDF版マガジンとしての展開が開始されました。これに伴い、一部の論文紹介ではより多くの図表が引用されることになりました。この変更により、本誌の論文紹介がより理解しやすいものとなることを願っています。

2016年12月

CONTENTS

各ページにリンク
しています
(表題をクリック)

I 臨床的研究

A 病因・病態

- 高齢 2 型糖尿病における来院毎の空腹時血糖の変動は大腿骨近位部骨折の予測因子である：台湾糖尿病研究 ————— 1
- 透析導入患者における血清副甲状腺ホルモン濃度の低値は全死亡および主要脳心血管イベントに対する独立した危険因子である ————— 2
- 膵臓がん診断前の血漿 25 水酸化ビタミン D 濃度と予後との関係 ————— 3

B 治療

- 低骨量を伴う閉経後女性におけるテリパラチドと比較したロモソズマブの椎体、股関節の骨密度と骨量への影響 ————— 4
- 原発性骨粗鬆症と 2 型糖尿病患者に対するテリパラチド治療 ————— 5
- 台湾におけるテリパラチドの未中断治療期間 (persistence) および用法遵守治療期間 (adherence) と骨折発生率の関連：国民健康保険研究データベースを用いた解析 ————— 6
- 経口 BP 製剤使用歴のある閉経後骨粗鬆症女性におけるデノスマブあるいはゾレドロン酸点滴静注の効果 ————— 7
- 経口ビスホスホネート治療期間が骨粗鬆症患者における骨の剛性および強度に及ぼす影響 ————— 8
- 閉経後骨粗鬆症患者の新規椎体骨折に対するアバロパラチドの効果ランダム化プラセボ対照臨床試験 ————— 9
- オーストラリアにおける 20 年間の骨折後の予後の変化：20 年間の 2 世代間の骨折後死亡率の比較 ————— 11
- 副甲状腺機能低下症患者に対する 6 年間の rhPTH (1-84) 投与の有効性と安全性 ————— 12

C リウマチの臨床

- 本邦の関節リウマチ患者における、歯科治療、抜歯、および顎骨壊死の現状について ～ IORRA コホート研究による～ ————— 13
- 迷走神経刺激は関節リウマチにおいてサイトカイン産生を抑制し重症化を軽減する ————— 14
- ニボルマブとイピリマブによって誘発される炎症性関節炎とシッカ症候群 ————— 15
- 関節リウマチにおける生存率の改善：一般人口に基づいたコホート研究 ————— 16
- アダリマブの長期安全性：関節リウマチ患者における感染、ワクチン接種応答と妊娠の転帰 ————— 17
- 発症後間もない炎症性多発関節炎患者の持続的寛解、間欠的寛解あるいは寛解不達成の予測因子と結果：ノーフォーク関節炎レジスターからの結果 ————— 18

II 基礎的研究

A 骨芽細胞と骨・軟骨形成，骨基質蛋白

- 骨格系幹細胞の自己複製と分化は転写因子Snail/Slugと転写共活性化因子YAP/TAZとの複合体形成によって調節される —————19
- 多分化能を有するiPS細胞をヒトの骨，心臓および他の中胚葉由来細胞へと分化誘導するための細胞系譜解析 —————20
- Sp7/Osterixは脊椎動物に特有であり骨芽細胞分化においてDlxと共役する —————22

B 破骨細胞と骨吸収

- 卵巣摘除サルに対するオダナカチブの高用量，長期投与による骨量，骨強度，リモデリング／モデリングへの影響 —————24
- 9ヵ月間のミノドロロン酸投与によって卵巣切除後カニクイザルの骨強度は骨密度増加を介して改善される —————26
- 局所性悪性骨破壊に対するパミドロネート機能性ナノ複合体を用いた標的治療 —————27

C ホルモンとサイトカイン

- スクレロスチンとDKK-1の二つの分子に同時に作用する特異的抗体は骨量増加と骨折治癒を促進する —————28
- 性ステロイド欠乏骨量減少は腸内菌叢に依存しており，プロバイオティクスによって抑制される —————29
- 骨細胞においてBMP type IA受容体を介したBMPシグナルを抑制すると，SOST及びRANKLが抑制され，骨量，骨密度，力学的強度増加につながる —————31

D 炎症・免疫と骨

- 敗血症によって誘導される骨芽細胞欠失は免疫不全を引き起こす —————32
- スクレロスチンの抑制によりTNF依存性の炎症性関節破壊が促進される —34
- 皮膚の慢性炎症はIL-17を介して骨芽細胞におけるWntシグナルを阻害し骨量を減少させる —————36

E 筋肉

- 筋線維のオステオカルシンシグナルは最適な運動能力獲得に必要十分である —————37

U.S.A. Hotline —————39

高齡2型糖尿病における来院毎の空腹時血糖の変動は大腿骨近位部骨折の予測因子である：台湾糖尿病研究

Visit-to-visit variation of fasting plasma glucose is a predictor of hip fracture in older persons with type 2 diabetes: the Taiwan Diabetes Study

Chiang JI-H, Li T-C, Li C-I, Liu C-S, Meng N-H, Lin W-Y, Yang S-Y, Chen H-J, and Lin C-C

Osteoporosis International

Published Online [June 30, 2016], DOI 10.1007/s00198-016-3689-1

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

背景

大腿骨近位部骨折は、特に高齢者において健康状態や生命予後に高率に影響する重要な問題である。糖尿病が骨粗鬆症、大腿骨近位部骨折のリスク因子であることは明らかになっている。しかしながら、2型糖尿病における大腿骨骨折リスクに関する疫学研究は限定的である。

目的

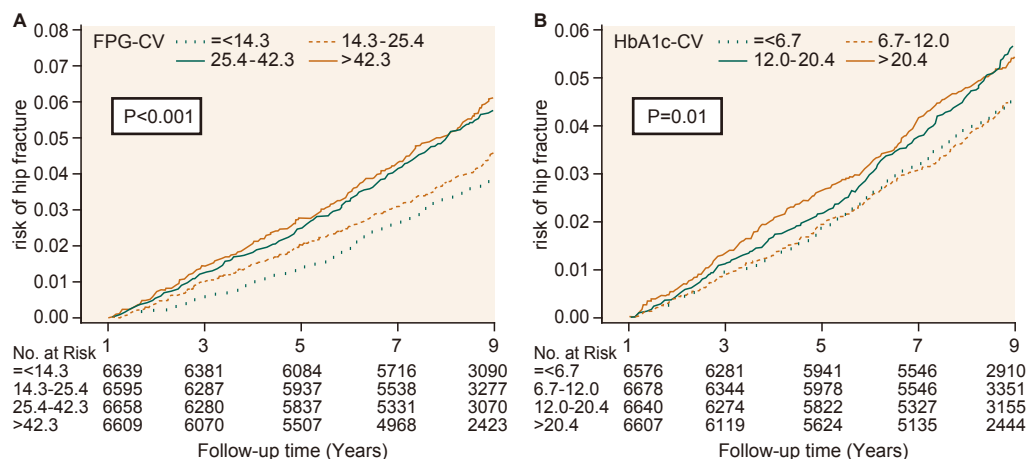
中国人高齢2型糖尿病患者において、空腹時血糖 (FPG) の変動係数 (CV) と大腿骨近位部骨折リスクとの独立した関係性があるか否かを検討する。

方法

本検討は台湾の National Diabetes Care Management program (NDCMP) に参加している 26,501 人の中国人高齢者 (50 歳以上) を対象とした後方視的研究である。NDCMP 登録後最初の 1 年間における受診時に、少なくとも 2 回以上 FPG と HbA1c を測定した人を対象とし、FPG-CV と HbA1c-CV を算出した。FPG-CV、HbA1c-CV に従って四分位し、FPG-CV、HbA1c-CV 各群と大腿骨近位部骨折発生との関連性を Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。

結果

Kaplan-Meier 法を用いた FPG-CV、HbA1c-CV の四分位における骨折累積リスクの解析では、FPG-CV >14.3%、HbA1c-CV >6.7% では有意に骨折リスクが高いことが示された (log-rank test $p<0.001$, $p=0.01$) (図)。年齢、性別、喫煙、飲酒、糖尿病罹病期間、糖尿病治療薬、降圧薬、グルココルチコイド使用、BMI、観察開始時 FPG、HbA1c やその他の合併症で補正した Cox 比例ハザードモデルでは、FPG-CV の高位 2 群 (25.4~42.3% 群、>42.3% 群) は最



【図】 FPG-CV (A)、HbA1c-CV (B) の四分位での大腿骨骨折リスク

低位群 (≤14.3% 群) に対して、骨折リスクが 1.35 倍、1.27 倍と有意に高かった。一方、HbA1c-CV 四分位は上記補正後の解析では、骨折リスクとの有意な関連性は認めなかった。

結論

本検討により、高齢2型糖尿病では将来の大腿骨近位部骨折発生予防のためには血糖の安定性が重要であることが示された。今後、高齢糖尿病患者において血糖変動の抑制が大腿骨近位部骨折リスクを抑制することができるとの検証が必要である。

コメント

2型糖尿病患者では骨密度に依存しない骨折リスク上昇があるため、骨折予測因子を同定することは重要な課題である。近年、血糖変動が酸化ストレスを誘導して動脈硬化性疾患リスクに関連することが報告されており、本検討は血糖変動が骨折リスクにも影響していることを示唆する臨床的にも有意義な研究である。しかしながら、本検討は最初の 1 年間のみの受診時血糖測定で評価した後方視的観察研究であるため多くの制限があることに加えて、なぜ FPG-CV が骨折リスクに関連するのかなどのメカニズムについては不明であり、今後のさらなる検討が必要である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

透析導入患者における血清副甲状腺ホルモン濃度の低値は全死亡および主要脳心血管イベントに対する独立した危険因子である

Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients

Lee SA, Lee MJ, Ryu GW, Jhee JH, Kim HW, Park S, Jung S-Y, Oh HJ, Park JT, Han SH, Kang S-W, and Yoo T-H

Osteoporosis International 27 : 2717-2726, 2016

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

■背景

慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) は末期腎不全 (ESRD) 患者における心血管疾患の主要な危険因子である。CKD-MBDは骨代謝動態による低回転または高回転骨として分類され、両者とも ESRD の血管石灰化と関連している。ESRD 患者における異常な副甲状腺ホルモン (iPTH) 血清濃度の予見的価値を調べるため、期間平均の血清 iPTH 濃度 (TA-iPTH) が透析導入患者の全死亡および主要脳心血管イベント (MACCEs) に及ぼす影響について検討した。

■方法と結果

2009年1月～2013年9月の間に Yonsei 大学ヘルシステムで透析を開始した413人が登録された。透析開始後12ヵ月間の TA-iPTH 値に従って患者を3群 (第1群 <65 pg/mL, 第2群 65～300 pg/mL, 第3群 >300 pg/mL) に分類した。患者の平均年齢は 57±15 歳, 222 人 (54%) が男性だった。追跡期間 (中央値 40.8±29.3 ヶ月) 中に 49 人 (12%) が死亡, 55 人 (13%) に MACCEs が生じた。多変量 Cox 比例解析では、交絡因子で調整後、透析導入患者における TA-iPTH 低値は全死亡 (第2群を対照とした場合、第1群のハザード比 (HR) =2.06, 95% 信頼区間 (CI) =1.11～3.83, P=0.023) および MACCEs (HR=1.82,

95%CI=1.04～3.20, P=0.036) に対する独立した危険因子であった (表)。

■結論

透析導入患者の TA-iPTH の低値は、全死亡および MACCEs の両者に対する有益な臨床マーカーであり、機序として血管石灰化の進行を介するものと思われる。

■コメント■

抄録には示されていないが、本文では、多変量ロジスティック回帰分析で透析導入患者における PTH 低値が大動脈弓石灰化の進行に対する独立した要因であることが示されている。透析患者における PTH の低値は低回転骨を示唆する。これまで低回転骨の臨床的意義は確立されておらず、異所性石灰化や骨折の頻度が増加する可能性が報告され、またレトロスペクティブな検討により、低 PTH が血管石灰化の進行や生命予後不良と関連することが報告されていた。それゆえ、プロスペクティブな検討である本研究結果は非常に重要であり、同時にわが国の CKD-MBD ガイドラインにおける PTH 目標管理域に下限を設けた正当性をも示している。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

【表】透析導入患者における全死亡および MACCEs に対する Cox 比例ハザードモデル

	All-cause mortality				MACCE			
	Univariate		Multivariate ^a		Univariate		Multivariate ^b	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
TA-iPTH group								
Group 1	2.47 (1.37–4.44)	0.003	2.06 (1.11–3.83)	0.023	1.82 (1.04–3.20)	0.036	2.05 (1.12–3.76)	0.020
Group 2	1 (reference)				1 (reference)			
Group 3	0.69 (0.24–1.99)	0.496	0.99 (0.33–2.98)	0.981	0.25 (0.06–1.05)	0.059	0.29 (0.07–1.26)	0.098
AUC-based iPTH group								
Group 1	2.48 (1.38–4.46)	0.002	1.94 (1.03–3.64)	0.039	1.87 (1.07–3.28)	0.028	2.02 (1.10–3.70)	0.024
Group 2	1 (reference)				1 (reference)			
Group 3	0.68 (0.23–1.95)	0.468	0.75 (0.25–2.23)	0.600	0.38 (0.12–1.26)	0.114	0.37 (0.11–1.24)	0.107

TA-iPTH: 期間平均の血清インタクト PTH 濃度, MACCE: 主要脳心血管イベント, AUC: 曲線下面積, DM: 糖尿病, CVD: 心血管病, MAP: 平均血圧, Ca: カルシウム, P: リン, AoAC: 大動脈弓石灰化, hs-CRP: 高感度 C 反応性蛋白, HR: ハザード比, CI: 信頼区間

^a多変量: 年齢, 性別, DM, CVD 既往, アルブミン, Ca×P 積, HbA1c, log hs-CRP, Ca 非含有リン吸着薬の使用, ビタミン D の使用, ベースラインにおける AoAC の存在, で調整。 ^b多変量: 年齢, 性別, CVD 既往, 透析方法, MAP, Ca×P 積, 総コレステロール, HbA1c, log hs-CRP, Ca 非含有リン吸着薬の使用, ビタミン D の使用, ベースラインにおける AoAC の存在, で調整

Keywords 血管石灰化, 主要脳心血管イベント, 末期腎不全, CKD-MBD, 副甲状腺ホルモン

[本文目次](#)

膵臓がん診断前の血漿25水酸化ビタミンD濃度と予後との関係

Prediagnostic plasma 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer survival

Yuan C, Qian ZR, Babic A, Morales-Oyarvide V, Rubinson DA, Kraft P, Ng K, Bao Y, Giovannucci EL, Ogino S, Stampfer MJ, Gaziano JM, Sesso HD, Buring JE, Cochrane BB, Chlebowski RT, Snetselaar LG, Manson JE, Fuchs CS, and Wolpin BM

Journal of Clinical Oncology 34 : 2899-2905, 2016

© 2016 by American Society of Clinical Oncology

■目的

実験モデルではビタミンDの膵臓がん増殖抑制効果が示されているものの、これまでにヒトでの血漿ビタミンD濃度と膵臓がんの予後との関係を検討した研究は少なかった。

■対象と方法

米国の5つの大規模前向きコホートに含まれる1984年から2008年にかけての493名の膵臓がん患者で解析をおこなった。コックス比例ハザード回帰モデルで年齢、コホート、人種、民族、喫煙、診断時期、病期、採血月を調整したうえで、膵臓がん患者の死亡への血漿水酸化ビタミンD濃度（不足：＜20 ng/mL、相対的不足：20≤～＜30 ng/mL、充足：≥30 ng/mL）の影響をハザード比で算出した。またビタミンD受容体遺伝子で既知の30種類の1塩基多型が死亡に及ぼす影響も同時に検討した（P値は0.05を30遺伝子多型数で割った0.002未満を統計学的有意としている）。

■結果

膵臓がん診断前の血漿25水酸化ビタミンD濃度の平均値は24.6 ng/mLで、165名（33%）がビタミンD不足であった。多変量調整後のビタミンD不足群に対する相対的ビタミンD不足群、ビタミンD充足群の死亡ハザード比はそれぞれ0.79（95% CI, 0.48～1.29）、0.66（95% CI, 0.49～0.90）と有意に低下していた（P trend = 0.01）。この傾向はBMIや糖尿病歴で調整しても変わらなかった（P trend = 0.02）。膵臓がん診断の5年以内に血漿サンプルを採取されている症例に解析対象を限定したところ、ビタミンD充足群のビタミンD不足群に対する死亡率の低下がハザード比で0.58

（95% CI, 0.35～0.98）とより顕著であった。検討されたいずれのビタミンD受容体1塩基多型も死亡への有意な影響（P＜0.002）を認めなかったが、rs7299460はハザード比で0.80と最も低かった（95% CI, 0.68～0.95; P=0.01）。

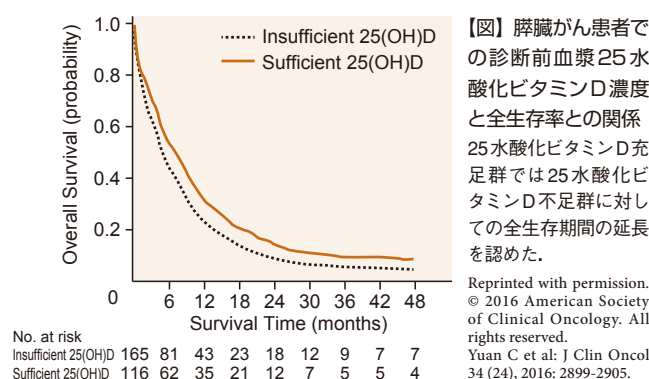
■結論

膵臓がん患者において、診断前の血漿25水酸化ビタミンDが充足域に達している群で、全生存期間がより長期となることが確認された（図）。

■コメント

大規模前向きコホート研究にて、膵臓がんの診断前ビタミンD濃度が高いほど、生存期間が長くなることを示した検討である。先行する複数の基礎研究にて、ビタミンD受容体シグナル刺激による膵臓がんの増殖抑制が認められたことを踏まえての検討である。特に2014年のShermanらの報告では、腫瘍内に膵臓がん細胞と併存する間質細胞の特性の変化が腫瘍の増殖や抗がん剤への耐性獲得に寄与しているという腫瘍内微小環境の重要性を示し、更にはこの間質細胞の特性の変化がビタミンD受容体刺激にて正常化することを証明している。またこの同じ先行論文では膵臓がん自然発症モデルマウスにおいて、ジェムシタビン加療群への活性型ビタミンDアナログの追加が平均生存期間を57%延長したと報告している（Cell 159: 80-93, 2014）。以上から、依然、平均生存期間が12ヵ月以内と予後不良である膵臓がんの補助療法としてのビタミンD投与に期待が高まっている。しかし、本検討の結果を見てみると、膵臓がん診断前のビタミンD欠乏症の存在は、もともとの栄養状態や全身状態の低下、ないしビタミンD不足に続発する骨粗鬆症、骨軟化症や骨折と交絡すると考えられる。これらの病態自体が生存期間短縮に寄与する上に、これらの病態によるPerformance Statusの低下は抗腫瘍薬の使用、種類の選択に影響すると考えられる。しかしながら、これらの因子は今回の多変量解析では調整されていない。ビタミンD投与が実際にヒトの膵臓がんの補助療法として有効かどうかは、現在進行中のランダム化臨床試験（ClinicalTrials.gov NCT02030860）の結果を待ってから判断したい。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗



低骨量を伴う閉経後女性におけるテリパラチドと比較したロモソズマブの椎体，股関節の骨密度と骨量への影響

Effects of romosozumab compared with teriparatide on bone density and mass at the spine and hip in postmenopausal women with low bone mass

Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, Goemaere S, Fuerst T, Yang Y-C, Grauer A, and Libanati C

Journal of Bone and Mineral Research

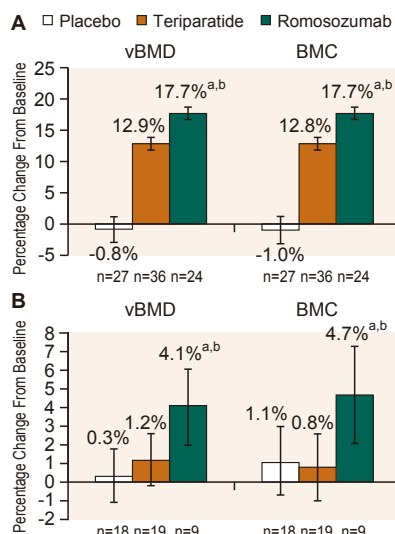
First published: September 20, 2016. doi: 10.1002/jbmr.2932

© 2016 American Society for Bone and Mineral Research

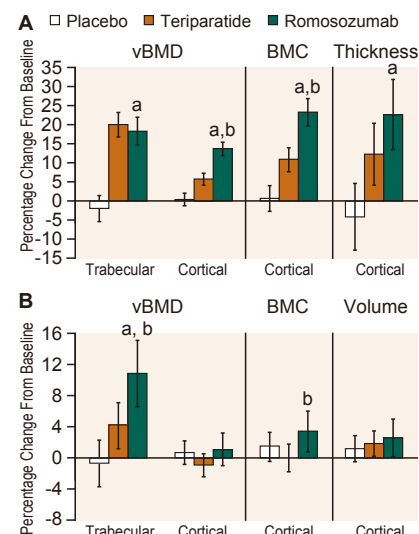
Reproduced from J Bone Miner Res 2016, doi: 10.1002/jbmr.2932 with permission of the American Society for Bone and Mineral Research.

要約

スクレロスチンと結合するモノクローナル抗体であるロモソズマブは骨に対して骨形成を増加させることと，骨吸収を抑制することによる二重の効果を持ち，そのため骨量制御の両面で好ましい効果を有する。第2相試験では，低骨量を伴う閉経後女性において，ロモソズマブはプラセボやアレンドロネート，テリパラチドに比較してDXAで測定した腰椎と股関節における面積骨密度を増加させた。この国際的，ランダム化試験の追加解析で，今回我々はプラセボ，テリパラチド皮下注射 (20 μ g 1日1回) とロモソズマブ皮下注射 (210mg 月1回) を受けた対象者の小集団において，12ヵ月後にQCTで評価した腰椎と股関節の容積骨密度 (vBMD) と骨塩量 (BMC) に対するロモソズマブの効果について報告する。QCT測定は腰椎(後突起を除いたL1とL2の全椎体の平均) と股関節で行った。ロモソズマブでの1年間の治療は，腰椎と股関節における全体のvBMDとBMCを，プラセボとテリパラチドに比較して，開始時から有意に増加させた (全て $p<0.05$) (図1)。腰椎海綿骨vBMDとBMCはロモソズマブ (18.3%) とテリパラチド (20.1%) で同様に有意に改善したが，腰椎皮質骨vBMD増加はテリパラチドに比較してロモソズマブで大きかった (13.7%対5.7%, $p<0.0001$) (図2)。股関節海綿骨vBMD増加はテリパラチドよりもロモソズマブで有意に大きかったが (10.8%対4.2%, $p=0.01$)，皮質骨vBMDは同様であった (1.1%対-0.9%, $p=0.12$)。腰椎 (23.3%対10.9%, $p<0.0001$)，股関節 (3.4%対0.0%, $p=0.03$) の両部位で皮質骨BMC増加はテリパラチドと比較してロモソズマブで大きかった。これらの改善は強度増加に繋がると期待され，進行中の第3相試験において急速に骨折リスクを低下させる可能性のある治療として，継続中のロモソズマブの臨床試験を支持する。



【図1】腰椎(A)と股関節(B)におけるQCT全骨密度と骨塩量の12ヵ月後におけるパーセント変化率。最小二乗平均と95%信頼区間を示す。^a $P<0.03$ 対プラセボ，^b $P<0.05$ 対テリパラチド。 n =開始時と重要なエンドポイントとしての開始後12ヵ月までに1回以上QCT測定を行った対象者の数。QCT測定開始時からの有意性については示さない。vBMD=容積骨密度。



【図2】腰椎(A)のQCT骨密度，骨塩量，幅と股関節(B)の骨密度，骨塩量，容量の12ヵ月後におけるパーセント変化率。

最小二乗平均と95%信頼区間を示す。^a $P<0.01$ 対プラセボ，^b $P<0.05$ 対テリパラチド。開始時からの有意性については示さない。vBMD=容積骨密度。

コメント

閉経後骨粗鬆症女性を対象とした第3相試験では (N Engl J Med 375: 1532-43, 2016)，12ヵ月間のロモソズマブ治療はプラセボに比較して，主要評価項目である新規椎体骨折発生を73%低下させたと報告されている。この効果は両群が2年目にデノスマブ投与に移行した後も持続していたことから，ロモソズマブ治療と骨吸収抑制薬による逐次療法の有用性が示された。本検討では，ロモソズマブはプラセボやテリパラチドと比較しても海綿骨のみならず皮質骨量も増加させており，ロモソズマブの骨折抑制効果のメカニズムに皮質骨への影響もあることが示された貴重な臨床データである。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

原発性骨粗鬆症と2型糖尿病患者に対するテリパラチド治療

Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes

Schwartz AV, Pavo I, Alam J, Disch DP, Schuster D, Harris JM, and Kregge JH

Bone 91 : 152-158, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

研究目的

2型糖尿病患者に対する骨粗鬆症治療効果は明らかではない。The Direct Analysis of Nonvertebral Fractures in the Community Experience (DANCE) 非盲検前向き多施設共同観察研究の事後解析を行い、非糖尿病患者と比較し、2型糖尿病患者に対するテリパラチドによる骨同化的治療の効果と安全性について明らかにする。

方法

20 µg/日のテリパラチドを24ヵ月間投与された291名の2型糖尿病患者と3,751名の非糖尿病患者において、テリパラチド投与6ヵ月以内とそれ以後の非椎体骨発生率を主要観察項目とした。また、治療開始前からの骨密度増加、腰痛の重症度および副作用頻度を副観察項目とした。

結果

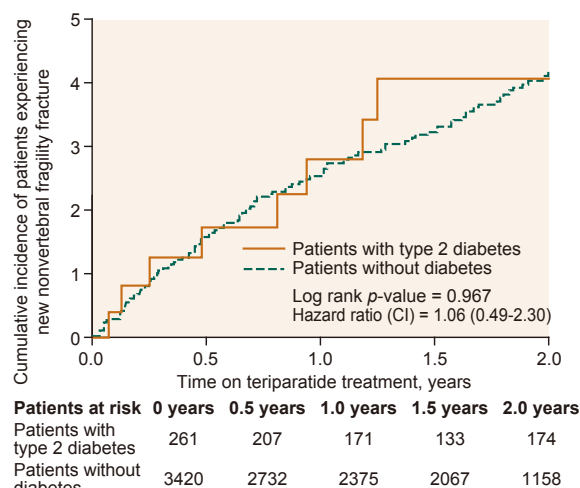
2型糖尿病患者において、100人年あたり3.5人であった骨折発生率[投与開始時の骨折率47% (95%信頼区間12~187%)]は1.6人に低下した。一方非糖尿病患者では、各々の発生率は3.2人[投与開始時の骨折率57% (39~83%)]および1.8人であった。糖尿病の有無は骨折発生に係る有意な因子ではなかった($P=0.858$)。一方、治療期間と有意な関連があり($P=0.003$)、糖尿病の有無間で治療効果発現までの時間に有意差を認めなかった(相互作用 $P=0.792$) (図1)。糖尿病の有無間で腰椎や大腿骨近位部の骨密度増加量に有意差を認めなかったが、大腿骨頸部では糖尿病群の増加が有意に高値であった(+0.34 vs. +0.004 g/cm², $P=0.014$) (図2)。両群とも腰痛の重症度は低下し、新たな副作用は発生しなかった。

結語

2型糖尿病患者に対するテリパラチド治療は、非椎体骨折の抑制、骨密度増加および腰痛の低下効果において非糖尿病患者と同等である。

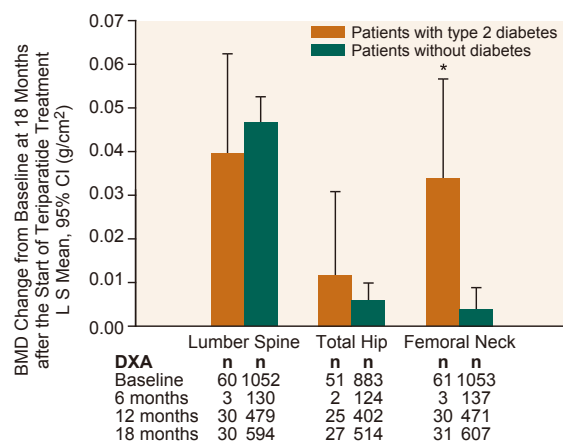
コメント

実臨床の診療結果の事後解析ではあるが、2型糖尿病患者に対するテリパラチド治療効果に関する初めての報告である。糖尿病群の骨密度T値は非糖尿病患者よりも有意に高値であるものの、-2.2~-2.5と骨密度低下を有し、かつ約80%に骨粗鬆症の先行治療歴のある対象者によ



【図1】新規非椎体骨折の累積発生率

治療期間中の2型糖尿病患者と非糖尿病患者の新規非椎体骨折発生率に関する Kaplan-Meier 曲線。



【図2】テリパラチド治療開始前から18ヵ月後の骨密度の変化

テリパラチド治療開始前から18ヵ月後の、DXA法で計測した腰椎、大腿骨近位部および大腿骨頸部の骨密度の変化を示す。LS, 最小二乗平均; CI, 信頼区間

る成績であることに留意したい。2型糖尿病患者では骨密度高値と低骨代謝回転の骨代謝状態を特徴とするが、もしかすると、先行治療の影響下では両群の骨代謝に差異がなくなり、かつ骨量が少ない条件では、糖尿病に特有な骨質の影響は現れにくいのかかもしれない。治療効果に対する血糖状態や骨代謝のデータが望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

台湾におけるテリパラチドの未中断治療期間 (persistence) および用法遵守治療期間 (adherence) と骨折発生率の関連：国民健康保険研究データベースを用いた解析

Association between teriparatide treatment persistence and adherence, and fracture incidence in Taiwan: analysis using the National Health Insurance Research Database

Chan D-C, Chang CH-C, Lim L-C, Brnabic AJM, Tsauo J-Y, Burge R, Hsiao F-Y, Jin L, Gürbüz S, and Yang R-S

Osteoporosis International 27 : 2855-2865, 2016

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

研究目的

台湾人の骨粗鬆症患者において、テリパラチドの未中断治療期間および用法遵守治療期間を調査し、これらの指標が骨折リスクと関連するかを明らかにする。

方法

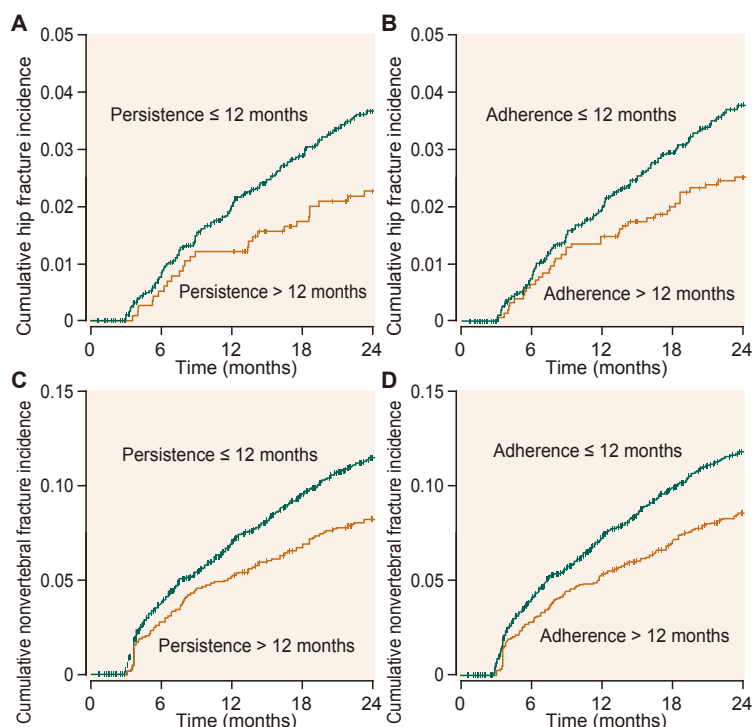
台湾の国民健康保険研究データベースを用いて、2005年から2008年の間に、椎体骨折または大腿骨近位部骨折を生じ、かつテリパラチドの処方を受けた4,692名を対象とした。治療開始より、処方間隔が初めて90日を越えたときまでの期間を未中断治療期間 (persistence) と定義した。一方、1ヵ月で使いきるテリパラチドの注射器の使用済み本数と処方期間が一致している治療期間を用法遵守治療期間 (adherence) と定義した。テリパラチド治療におけるこれらの指標と骨折発生率の関係を、調整済みCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

結果

テリパラチドの未中断治療期間が6ヵ月および12ヵ月を越えた者の割合は各々44.6%および24.9%であった。24ヵ月の治療期間中、用法遵守治療期間が6ヵ月を越えた者の割合は53.6%、12ヵ月を越えた者は33.9%であった。未中断治療期間が12ヵ月を越えた群では、それ以下の群と比較して、大腿骨近位部骨折および非椎体骨折発生率が有意に低値であった〔調整済みハザード比0.61 (95%信頼区間0.40～0.93), $P = 0.0229$ および0.79 (0.63～0.99), $P = 0.0462$ 〕。一方、用法遵守治療期間が12ヵ月を越えた群では、それ以下の群と比較して、大腿骨近位部骨折および非椎体骨折発生率が有意に低値であった〔調整済みハザード比0.66 (0.46～0.96), $P = 0.0286$ および0.81 (0.66～0.99), $P = 0.0377$ 〕 (図)。

結語

台湾人の骨粗鬆症患者では、24ヵ月間にわたるテリパラチド治療の未中断治療期間および用法遵守治療期間は短く、これらの期間の向上は非椎体骨折の低下と関連すると思われる。



【図】24ヵ月の観察期間内における未中断治療期間、用法遵守治療期間別的大腿骨近位部骨折 (A, B) および非椎体骨折 (C, D) の累積発生率のカプランマイヤー曲線

コメント

これまでビスホスホネートにおいて、服薬遵守率の低下は、骨折予防効果の低下と有意な関連があることが知られていた。本報告では、テリパラチドにおいても同様な関連が、実臨床の現場において存在することを初めて明らかにした論文である。同国では経口製剤の服薬遵守率も同等の継続率であり、自己注射というテリパラチド特有の投与方法や薬剤費用は、本研究の治療継続や用法遵守率の低さには影響していないと考察されている。治療の必要性の教育や、リエゾンサービスのような治療継続支援を行い治療遵守率の向上に努めることが、効能どおりの治療成績を得るために重要であると思われる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

経口BP製剤使用歴のある閉経後骨粗鬆症女性におけるデノスマブあるいはゾレドロン酸点滴静注の効果

Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates

Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster J-Y, Singer A, Wang C, Wagman RB, and Cummings SR

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 101 : 3163-3170, 2016

© 2016 by the Endocrine Society

背景

経口ビスホスホネート (BP) 製剤は骨粗鬆症治療の中心的存在であるが、患者の内服遵守率の低さによりその効果が十分に発揮されない可能性がある。一方、非経口的な骨粗鬆症治療である抗RANKL抗体 (デノスマブ) やゾレドロン酸点滴静注による骨折抑制効果が示されている。本検討では、経口BP製剤使用歴のある閉経後骨粗鬆症女性を対象とし、半年ごとのデノスマブ皮下注射あるいは年1回のゾレドロン酸静注に治療を変更した際の効果を比較した。

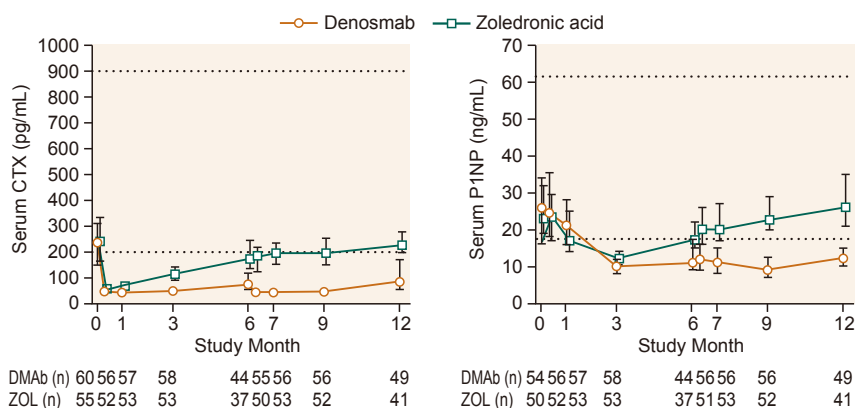
方法と結果

①対象と方法

2年以上の経口BP製剤使用歴のある643人の閉経後骨粗鬆症女性を対象に、無作為二重盲検試験を行った。対象を6ヵ月ごとのデノスマブ60 mg投与群と年1回のゾレドロン酸5 mg投与群に分け、12ヵ月後までの骨密度 (BMD) や骨代謝マーカーの変化を観察した。12ヵ月後の腰椎BMDの増加率を主要評価項目とし、大腿骨近位部BMDの増加率を副次的評価項目とした。

②結果

デノスマブ投与群とゾレドロン酸投与群で、平均年齢はそれぞれ68.5歳と69.5歳、経口BP製剤の平均使用期間はそれぞれ6.2年と6.4年であった。主要評価項目である12ヵ月後の腰椎BMDの増加率は、デノスマブ投与群で3.2%であり、ゾレドロン酸投与群の1.1%より有意に高値であった。また副次的評価項目である大腿骨近位部BMDの増加率は、デノスマブ投与群で1.9%であり、ゾレドロン酸投与群の0.6%より有意に高値であった。大腿骨頸部と橈骨遠位1/3部位においても、デノスマブ投与群でゾレドロン酸投与群よりBMDの有意な増加が認められた。骨代謝マーカー (血清CTX, P1NP) は両群で基準値下限より低下したが、ゾレドロン酸投与群で3ヵ月以内に再上昇が見られたのに対し、デノスマブ投与群では抑制された



【図】骨代謝マーカーの推移

治療変更により、血清CTX, P1NPは両群で基準値下限より低下した。ゾレドロン酸投与群で再上昇が見られたのに対し、デノスマブ投与群では抑制が維持された。

までであった (図)。血清カルシウム (Ca) 濃度は両群ともに有意な変化を認めなかったが、デノスマブ投与群では1, 3, 9ヵ月後、ゾレドロン酸投与群では1ヵ月後に一過性の副甲状腺ホルモン (PTH) 上昇が認められた。有害事象の発生は両群間に有意差なく、大腿骨の非定型骨折はデノスマブ投与群で2例、ゾレドロン酸投与群で1例に認められた。

結論

経口BP製剤からデノスマブへの切り替えにより、同じBP製剤であるゾレドロン酸点滴静注への切り替えと比較して、有意なBMD増加が認められた。

コメント

本検討の結果から、経口BP製剤の長期使用歴があり、骨回転亢進を伴わない患者においても、デノスマブによるBMD増加が認められることが示された。デノスマブ投与後の一過性のPTH上昇に骨形成マーカーの上昇が伴わないことから、デノスマブによるBMD増加は内因性PTHの作用によるものではなく、強力な骨代謝回転抑制を介したものと推測される。本検討は治療変更後の12ヵ月という短い期間を対象としており、長期的な効果については今後の検討が必要と考えられる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

経口ビスホスホネート治療期間が骨粗鬆症患者における骨の剛性および強度に及ぼす影響

Stiffness and strength of bone in osteoporotic patients treated with varying durations of oral bisphosphonates

Ward J, Wood C, Rouch K, Pienkowski D, and Malluche HH

Osteoporosis International 27 : 2681-2688

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

背景

ビスホスホネート（以下BP）は、高カルシウム血症、骨粗鬆症、転移性骨腫瘍、パジェット病などの治療に広く使われており、その利点の一つは、骨密度を増加させ骨折リスクを減少させることにある。このBP治療の利点は、3～5年の治療期間においては報告されているが、長期BP治療の効果に関するエビデンスは少ない。そこで、BP治療期間とヒトの骨強度との関係性を明らかにするため、有限要素解析と統計モデリングを用いて、BP治療を受けた骨粗鬆症患者の骨の見かけの剛性、および破断応力の変化を定量化した。

方法

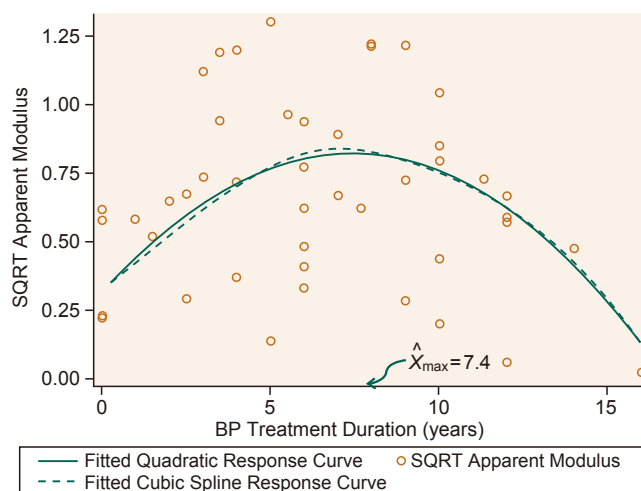
0～16年間までの様々な期間、経口BP治療を受けた45名の骨粗鬆症罹患女性患者の腸骨稜に対して生検を行い、45個の骨試料を採取した。マイクロCTイメージングを用いて、これらの試料の三次元骨梁モデルを構築し、有限要素解析を用いてこれらの骨梁モデルの見かけの剛性と破断応力を求めた。関連する共変量（年齢、骨体積比）による調整後、多項式回帰と三次スプラインを用いた統計モデリングにより、見かけの剛性および破断応力のBP治療期間との関係性を定量化した。

結果

45検体から得られたデータをもとに多項式回帰分析を行い、年齢、骨体積比、BP治療期間（一次項、二次項）の各項の和で表現される、見かけの剛性および破断応力の予測式を決定した（ $R^2 = 0.416, 0.461$ ）。有意な共変量である年齢、骨体積比による調整後も、BP治療期間の一次および二次項により、見かけの剛性および破断応力を表現できることが示された。

この二次多項式モデルに、登録患者の年齢と骨体積比の平均値（63.2歳、13.5%）を代入し、理想患者を想定した解析を行った結果、見かけの剛性および破断応力について以下のことが示された（図）。

- BP治療開始後、治療期間依存性に増加する。
- 治療開始後およそ7.3～7.4年で最高値に達する。
- それ以降は、治療期間依存性に減少する。



【図】有限要素解析により推定した骨梁の見かけの剛性とBP治療期間との関係みかけの剛性の推定値は、その異質性のため平方根変換した値である。図に示す曲線は、理想患者を想定して、登録患者の年齢と骨体積比の平均値（63.2歳、13.5%）をモデルに代入して得られたものである。

さらに三次スプラインを用いた統計モデリングでも、二次多項式モデルと同様の結果が得られた。

結論

有限要素解析により定量化した骨梁の見かけの剛性と破断応力が、年齢と骨体積比による調整後もBP治療期間に関連することが、統計モデルを用いて示された。本モデルは、長期BP治療を受けた患者においてBP治療効果が減退することを予測するものである。

コメント

有限要素法を用いることで骨質に関連する骨梁の微細構造を解析し、三次元構造としての骨強度の観点から、長期BP治療の骨に対する影響を明らかにする試みであり、意義深い。非定型骨折も含めて長期BP治療の骨折リスクに対する影響を明らかにしていくためには、BP治療が微細構造以外の様々な骨質パラメーターに与える影響も併せて、総合的に評価をしていくことが今後の重要な課題と言える。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 金 英寛

閉経後骨粗鬆症患者の新規椎体骨折に対するアバロパラチドの効果 ランダム化プラセボ対照臨床試験

Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial

Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbin C, Hu M-Y, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C and the ACTIVE Study Investigators

The Journal of the American Medical Association [JAMA] 316 : 722-733, 2016

© 2016, American Medical Association

■背景

骨粗鬆症による骨折を予防するためには、依然として更なる治療法が求められている。アバロパラチドは、1型副甲状腺ホルモン受容体を選択的に活性化する薬剤である。今回、骨粗鬆症による骨折リスクを有する閉経後女性の新規椎体骨折の予防に対するアバロパラチドの効果と安全性を検討した。

■対象と方法

The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) 試験は、10ヵ国28施設において2011年3月から2014年10月まで行われた第Ⅲ相、二重盲検ランダム化プラセボ対照試験である。DXA法で測定した腰椎、もしくは大腿骨頸部の骨密度のTスコアが-2.5以下で-5.0を超え、かつX線で胸腰椎に2ヵ所以上の軽度骨折、ないし1ヵ所以上の中等度骨折を有するか、過去5年間に軽微外力による非椎体骨折の受傷歴を有する49～86歳の閉経後女性を対象とした。また、65歳を超える閉経後女性で、同様の骨折を有するTスコア-2.0以下で-5.0を超える者、あるいは骨折を有さないTスコア-3.0以下で-5.0を超える者も対象とした。二

重盲検下に、18ヵ月間連日プラセボを皮下投与した821例とアバロパラチド80μg投与824例を比較した。さらにオープンラベルで、18ヵ月間連日テリパラチド20μg皮下注群818例を設けた。主要評価項目は、アバロパラチド投与群とプラセボ群における新規椎体骨折の発症率とした。副次評価項目には、大腿骨近位部・大腿骨頸部・腰椎の骨密度変化、新規非椎体骨折発症までの時間経過を含めた。有害事象としての高カルシウム血症の発症についても評価した。

■結果

平均年齢69歳の2,463例の閉経後女性のうち、1,901例が試験を完遂した。新規椎体骨折の発生頻度は、アバロパラチド群0.6%、プラセボ群4.2%で、リスク差-3.64 (95%信頼区間-5.42～-2.10, $P<0.001$)と有意にアバロパラチド群で低下を認めた(表)。非椎体骨折についても、 Kaplan-Meier 曲線においてハザード比0.57 (95%信頼区間0.32～1.00, $P=0.049$)とアバロパラチド群で有意なリスクの軽減を認めた。骨密度に関しては、大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎の全ての部位においてアバロパラチド群で有意な上昇を認めた。有害事象として想定

【表】18ヵ月の治療後の各群の骨折予防効果

	Study Participants With Fracture, No. (%)			Abaloparatide vs Placebo			Abaloparatide vs Teriparatide			Teriparatide vs Placebo		
	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)	RD (95% CI)	HR (95% CI)	P Value	RD (95% CI)	HR (95% CI)	P Value	RD (95% CI)	HR (95% CI)	P Value
Primary End Point												
New vertebral fracture	4 (0.6)	30 (4.2)	6 (0.8)	-3.64 (-5.42 to -2.10)	RR, 0.14 (0.05 to 0.39)	<.001				-3.38 (-5.18 to -1.80)	RR, 0.20 (0.08 to 0.47)	<.001
Secondary End Point												
Nonvertebral fracture	18 (2.7)	33 (4.7)	24 (3.3)	-2.01 (-4.02 to -0.00)	0.57 (0.32 to 1.00)	.049	-0.55 (-2.34 to 1.24)	0.79 (0.43 to 1.45)	.44	-1.46 (-3.50 to 0.58)	0.72 (0.42 to 1.22)	.22
Exploratory End Points												
Major osteoporotic fracture	10 (1.5)	34 (6.2)	23 (3.1)	-4.73 (-8.07 to -1.40)	0.30 (0.15 to 0.61)	<.001	-1.65 (-3.18 to -0.11)	0.45 (0.21 to 0.95)	.03	-3.09 (-6.53 to 0.36)	0.67 (0.39 to 1.14)	.14
Clinical fracture	27 (4.0)	49 (8.3)	35 (4.8)	-4.24 (-7.93 to -0.54)	0.57 (0.35 to 0.91)	.02	-0.73 (-2.89 to 1.43)	0.81 (0.49 to 1.33)	.40	-3.51 (-7.22 to 0.21)	0.71 (0.46 to 1.09)	.11

HR：ハザード比，RD：リスク差

Keywords アバロパラチド，骨粗鬆症，ACTIVE 試験

[本文目次](#)

された高カルシウム血症の発症頻度も、テリパラチド群 6.4%に比較してアバロパラチド群で3.4% ($P=0.006$) と有意に低かった。

■考察

骨粗鬆症を有する閉経後女性において、アバロパラチド皮下注製剤の使用は18ヵ月にわたって新規椎体骨折および非椎体骨折のリスクを軽減した。今後さらにアバロパラチドの安全性と有用性の検討、他の骨粗鬆症治療薬の効果との比較検討が必要である。

■コメント■

アバロパラチドはPTHrP誘導体であり、既存のPTH誘導体であるテリパラチドに比して、骨粗鬆症治療薬としての効果が強いことが期待されている。本検討でもテリパラチド群はオープンラベルではあるものの、主要骨粗鬆症骨折においてはアバロパラチド群の方が優れた骨折予防効果を示している。今後、他の骨粗鬆症治療薬との比較検討が待たれる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 高士 祐一

オーストラリアにおける20年間の骨折後の予後の変化：20年間の2世代間の骨折後死亡率の比較

Secular changes in postfracture outcomes over 2 decades in Australia: A time-trend Comparison of excess postfracture mortality in two birth cohorts over two decades

Bliuc D, Tran T, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, and Center JR

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 101 : 2475-2483, 2016

© 2016 by the Endocrine Society

■背景

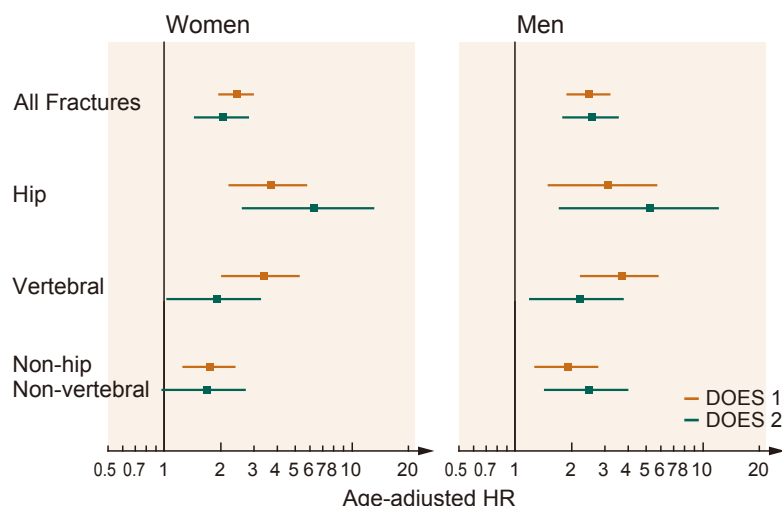
過去20年間で骨粗鬆症による骨折、特に大腿骨近位部骨折の受傷者数は減少した。さらにヒトの寿命は、栄養状態の改善や社会的な健康への取り組み、慢性疾患の管理方法の改善により改善した。しかし、骨折後の予後に関しては明らかではない。そこで本研究では、異なる2世代コホート間での骨粗鬆症に起因する骨折後の再骨折と死亡率を比較検討した。

■対象と方法

オーストラリア、ダボ市の地域住民を対象としたDubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES)の60～80歳の男女から、1930年より以前に生まれた3,516例をDOES1コホート、1930年以降に生まれた4,166例をDOES2コホートとした。DOES1は1989～2004年の、DOES2は2000～2014年の年齢補正後の骨折数と死亡率を主要評価項目とした。

■結果

DOES2コホートではDOES1コホートに比して、BMIおよび骨密度が高値で、初回の骨折率は低値であった。しかし骨折後の再骨折数に関しては、2コホート間で同様であった。すなわち、1,000人年あたりの年齢補正再骨折率は、女性ではDOES2で53 (95%信頼区間42～63)、DOES1で51 (95%信頼区間41～60)、男性ではDOES2で53 (95%信頼区間38～69)、DOES1で55 (95%信頼区間40～71)とコホート間で有意差を認めなかった。また、一般人口の寿命の改善を反映して、骨折後の絶対死亡率はDOES1コホートに比べてDOES2コホートで低値であった。しかし、時期特異的に一般人口の死亡率と比較すると、骨折後の死亡率は2.1～2.6倍と2コホート間で同様の結果となった。すなわち、年齢補正標準死亡率は、女性ではDOES2で2.05 (95%信頼区間1.43～2.83)、DOES1で2.43 (95%信頼区間1.95～2.99)、男性ではDOES2で2.56 (95%信頼区間1.78～3.58)、DOES1



【図】骨折部位および性別による骨折後5年間の年齢補正標準死亡率
DOES1とDOES2の2コホートの間で有意差を認めない結果となった。

で2.48 (95%信頼区間1.87～3.22)とコホート間で有意差を認めなかった(図)。

■考察

過去20年間で、骨折後の予後は改善していないことが明らかとなった。すなわち、骨折後の再骨折率は20年間で不変であり、骨折後の年齢補正死亡率は2倍以上のままである。今回の検討は骨折後の治療受療率の低さが依然として大きな問題であることを示唆している。

■コメント■

この20年間で初回の骨折率、一般人口の寿命は改善を認めたものの、それとは裏腹に骨折後の再骨折率、骨折後の生命予後は改善していなかったという本報告は、いかに骨折後の高リスク患者のフォローアップが不十分であることを示唆している。骨折後の高リスク患者に対して、いかに継続的なフォローアップを展開するかは重要な臨床課題である。本邦でも開始されている骨粗鬆症患者に対するリエゾンサービスなどの効果が期待される。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 高士 祐一

副甲状腺機能低下症患者に対する6年間のrhPTH(1-84)投与の有効性と安全性

Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): A prospective six year investigation of efficacy and safety

Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, Cremers S, Dworakowski E, and Bilezikian JP

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 101 : 2742-2750, 2016

© 2016 by the Endocrine Society

背景

筆者らは、副甲状腺機能低下症患者に対する遺伝子組み換えヒトPTH [rhPTH (1-84)] 治療の有効性と安全性に関する検討を行っており、これまでに4年間の治療経過を報告している (JCEM, 2013; 98:137-144)。今回は、6年間の治療に伴うカルシウム (Ca) 代謝と骨代謝の変化を検討した。

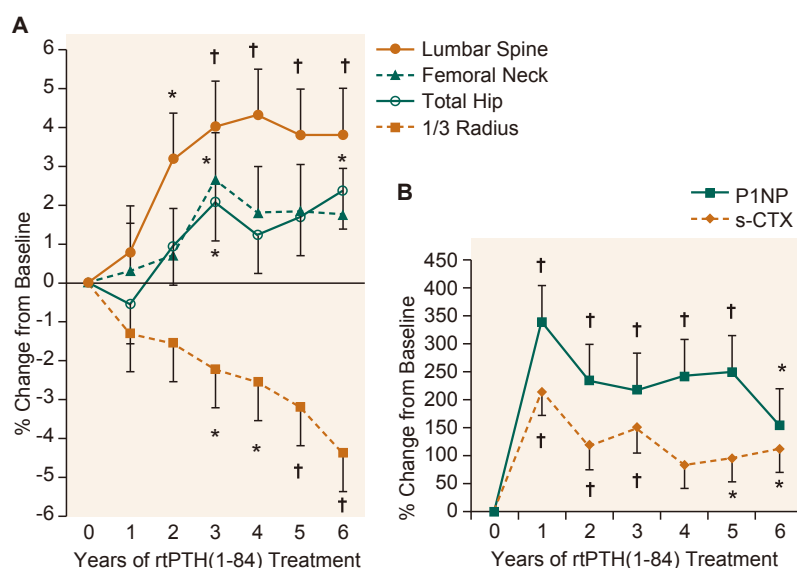
方法と結果

①対象と方法

副甲状腺機能低下症患者33名 (女性26名, 男性7名) を対象に非盲検化前向き研究を行った。原疾患は、術後性副甲状腺機能低下症20名, 自己免疫性12名, DiGeorge症候群1名であった。対象患者は隔日100 μ gのrhPTH (1-84) の皮下投与から開始され, 血清Ca濃度7.5 ~ 8.5 mg/dLを目標に, 経口Ca製剤と活性型ビタミンD製剤の投与量およびrhPTH (1-84) の投与量・投与間隔が調整された。

②結果

終了時のrhPTH (1-84) の投与量は1日あたりの換算で25 ~ 100 μ gであった。経口Ca製剤は開始時2,657 $\pm$ 190 mg/日から1,236 $\pm$ 190 mg/日に減量, 活性型ビタミンD製剤は開始時0.72 $\pm$ 0.1 μ g/日から0.23 $\pm$ 0.1 μ g/日に減量され, 約半数の患者で活性型ビタミンD製剤が不要となった。血清Ca濃度は基準値下限付近に保たれていたが, 尿中Ca排泄量は開始時275 $\pm$ 24 mg/日から186 $\pm$ 25 mg/日に減少した。血清リン濃度は基準値内に保たれていたが, 4 ~ 5年目に開始時よりも低下した。BMDは, 腰椎では3.8 $\pm$ 1%増加, 大腿骨近位部では2.4 $\pm$ 1%増加, 橈骨遠位1/3部位では4.4 $\pm$ 1%減少した (図A)。骨代謝マーカーである血清CTXと血清P1NPはいずれも上昇していた (図B)。有害事象として筋骨格症状が最も多かった。6年間で, 高Ca血症 (> 10.2 mg/dL) は12件, 入院を要する低Ca血症は5件認められた。



【図】 rhPTH(1-84)投与による骨密度と骨代謝マーカーの変化

A: 開始6年後の骨密度は, 腰椎と大腿骨近位部では基礎値よりも有意に増加し, 橈骨遠位1/3部位では有意に減少した。B: 骨吸収マーカーである血清CTXと骨形成マーカーである血清P1NPは, いずれも基礎値よりも上昇していた。

結論

副甲状腺機能低下症患者に対するrhPTH (1-84) 治療は, 血清Ca濃度の維持, 併用薬の減量, 尿中Ca排泄量の減少に有効であり, 6年間の長期投与における安全性が確認された。

コメント

副甲状腺機能低下症患者では, 腎石灰化, 尿路結石, 腎機能障害などの腎合併症がしばしば認められる。rhPTH (1-84) によって尿中Ca排泄量が減少したことから, rhPTH (1-84) は従来の治療よりも腎合併症を起こしにくい可能性がある。一方, rhPTH (1-84) 投与に伴う骨代謝回転の亢進により, 腰椎や大腿骨近位部ではBMDが増加した半面, 皮質骨主体の橈骨遠位1/3部位ではBMDが減少している。rhPTH (1-84) の長期投与による皮質骨への影響や骨折リスクの変化について, さらなる検討が必要である。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

本邦の関節リウマチ患者における，歯科治療，抜歯，および顎骨壊死の現状について～ IORRA コホート研究による～

Dental treatments, tooth extractions, and osteonecrosis of the jaw in Japanese patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort study

Furuya T, Maeda S, Momohara S, Taniguchi A, and Yamanaka H

Journal of Bone and Mineral Metabolism First Online: July 2, 2016, DOI: 10.1007/s00774-016-0763-x

© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan 2016

■背景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) と歯周病や歯の喪失など口腔衛生の問題との関連は，以前から指摘されてきた。RA 患者では，顎骨壊死が問題になることが多い。なぜならば，RA 患者に多く合併する骨粗鬆症の治療薬の第一選択はビスホスホネートであり，ビスホスホネートと顎骨壊死との関連が近年明らかになってきたからである。しかし，本邦の RA 患者における歯科治療の実態，顎骨壊死に関するデータは限られている。そこで，本研究は，IORRA コホートを用いて，本邦の RA 患者の歯科治療，抜歯，および顎骨壊死の現状を明らかにすることを目的とした。

■対象と方法

IORRA コホートは，2000 年 10 月に，東京女子医大膠原病リウマチ痛風センターに設立された，日本人の RA 患者からなる大規模コホートである。本研究では，2014 年 4～5 月に実施した IORRA 第 28 回調査のデータを解析した。同調査において，2013 年 10 月～2014 年 3 月の 6 ヶ月間における，歯科治療，抜歯歴，治療の際の骨粗鬆症治療薬中止の有無，顎骨壊死の有無，をアンケート調査した。また，顎骨壊死に関しては，医療記録の記載を調査した。

■結果

アンケートに回答した 5,695 人中，2,323 人 (40.2%) は歯科治療歴があり，378 人 (6.5%) は抜歯していた。直近半年間にビスホスホネートを内服していた 1,236 人中では，533 人 (43.1%) は歯科治療歴があり，83 人 (6.7%) は抜歯していた。抜歯した 378 人中，83 人 (22.0%) はビスホスホネートを内服していた。そのうち，55 人 (66.3%) は医師より内服

を中止するよう指示されていた。多変量解析の結果，高齢と喫煙歴は抜歯と有意に関連した (各 $P < 0.0001$, $= 0.023$)。また，高齢と歯科治療歴も有意に関連した ($P < 0.0001$)。

顎骨壊死のアンケートに回答した 5,318 人中，25 人は顎骨壊死の既往があった。そのうち，医療記録から顎骨壊死と確認できたのは 5 人であった。全員 65 歳以上の女性で，4 人がビスホスホネートとプレドニゾロンを診断時に内服していた (表)。本コホートの RA 患者における顎骨壊死の有病率は 0.094%，65 歳以上の女性においては 0.26% であった。

■考察

RA 患者では，歯周病が多いという先行研究がある。RA 患者は，手の機能障害により歯磨きに支障が出る。また，シェーグレン症候群の合併も多い。これらが，RA 患者における口腔衛生の問題につながっている可能性が示唆される。また，骨粗鬆症患者を対象とした報告と比較し顎骨壊死の有病率が高かったことから，RA と顎骨壊死は関連があるかもしれない。本研究から明らかになった，RA 患者の顎骨壊死の特徴をふまえて，高リスク群には抜歯前にビスホスホネートを中止するかどうか検討すべきであると考えられる。わが国の医師及び歯科医が連携して，RA 患者の口腔衛生の改善に協力する必要があるだろう。

■コメント■

RA 患者では特に，骨粗鬆症の治療，歯科治療なども，リスクなどを考慮したトータルのマネジメントが必要であり，医師と歯科医師との連携が不可欠であると考えられる。東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 児玉 理恵

【表】顎骨壊死と診断された関節リウマチ患者 5 人の，診断時の臨床背景

Age (years)	Gender	RA disease duration (years)	Location	BP therapy duration (years)	Combined disease	Daily PSL dose
79	Female	17 years	Mandible	Minodronate 7 years	Hypertension	5 mg/day
65	Female	33 years	Mandible	Risedronate 8 years	Diabetes mellitus Hypertension	6 mg/day
77	Female	27 years	Mandible	Alendronate 5 years	Unknown	5 mg/day
79	Female	22 years	Mandible	Until last year Unknown	Chronic kidney disease	No use
77	Female	17 years	Maxilla	Minodronate 5 years	Diabetes mellitus Hypertension	1 mg/day

Keywords 歯周病，抜歯，顎骨壊死，関節リウマチ

[本文目次](#)

迷走神経刺激は関節リウマチにおいてサイトカイン産生を抑制し重症化を軽減する

Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis

Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, Grazio S, Sokolovic S, Schuurman PR, Mehta AD, Levine YA, Faltys M, Zitnik R, Tracey KJ and Tak PP

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 113 : 8284-8289, 2016

© 2016 by The National Academy of Sciences of the USA. PNAS is not responsible for the accuracy of this translation.

背景

関節リウマチ (RA) は痛みを伴う関節腫脹と重大な障害によって特徴づけられる不均一で頻度が多い慢性自己免疫疾患である。腫瘍壊死因子 (TNF) の阻害や他のメカニズムを有する生物学的製剤の使用により患者の50%程度まで症状の緩和が得られているが、普遍的に有効な治療法はない。基礎や前臨床の研究における最近の進歩により、動物モデルにおいて反射的な神経回路がサイトカイン産生と炎症を抑制することが示されている。マウスとラットにおいて、1つのよく特徴づけられたサイトカイン抑制メカニズム「炎症性反射」と呼ばれるは、サイトカイン産生を抑制し実験的な関節炎の重症度を軽減する迷走神経信号に依存している。ヒトでは炎症性反射を直接刺激することがTNF産生を抑制するかどうかはこれまで知られていない。

方法

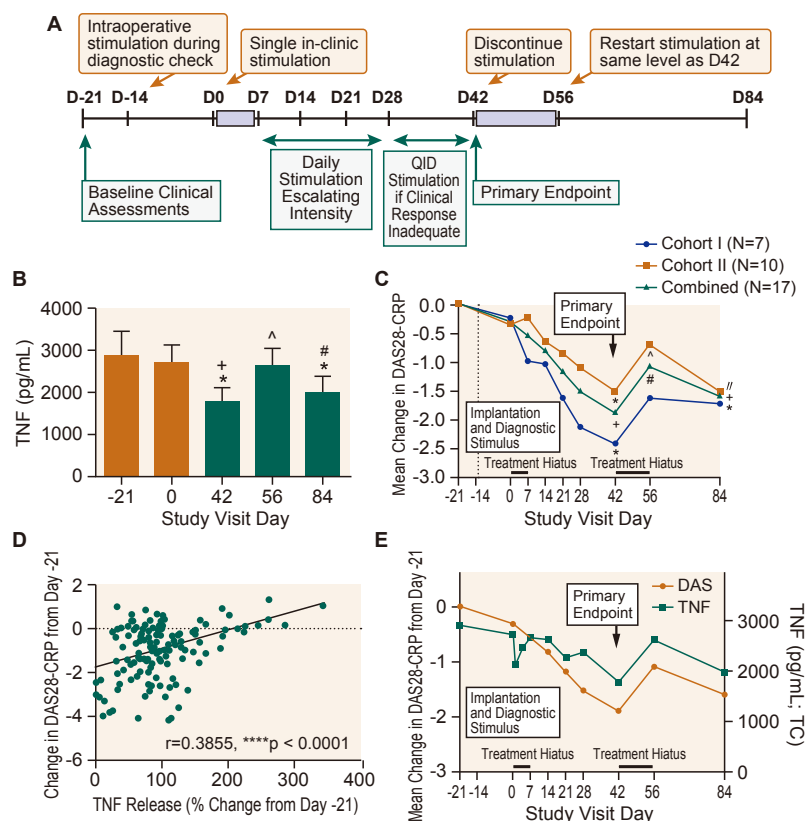
癲癇患者用の植込み型迷走神経刺激装置による末梢血でのサイトカイン産生を検討し、迷走神経刺激装置を移植した17名のRA患者において疾患活動性 (DAS28-CRP) とサイトカイン濃度を測定した。

結果

癲癇患者でサイトカイン産生抑制を示し、RA患者でTNF産生を最高84日間にわたって有意に抑制し、RA疾患活動性も有意に改善した (図)。

結論

これらの結果は、ヒトにおいて炎症性反射を目的とした迷走神経刺激がTNF産生を調節して炎症を軽減したことを立証した。RAや他の自己免疫疾患、自己炎症性疾患に対する試験的治療として神経調整デバイスが使用可能であることを示唆している。



【図】 RA患者における全血でのLPS誘導TNF産生と疾患活動性に対する炎症性反射活動性の影響 (A) RA研究デザインのシェーマ。D-21からD84までを調査日とし、迷走神経刺激スケジュールと調査のタイミングを示す。(B) RA患者 ($n=17$) におけるD-21, 0, 42, 56, 84でのLPSで誘導される平均TNF産生。棒グラフは平均値、エラーバーはSEMを示す。平均値の有意差は対応のあるt検定で評価；* $P<0.05$ vs. d-21; * $P<0.01$ vs. d 0; * $P<0.01$ vs. d42; * $P<0.01$ vs. d56。(C) コホートI (MTX治療に失敗した患者)、コホートII (複数の生物学的製剤治療に失敗した患者)。両コホートにおけるDAS28-CRPの基礎値からの平均変化。平均変化の有意差は対応のあるt検定で評価；* $P<0.05$ vs. d-21; * $P<0.01$ vs. d-21; * $P<0.001$ vs. d-21; * $P<0.001$ vs. d42; * $P<0.05$ vs. d42。(D) 両コホートにおけるD-21からのDAS28-CRPの変化とTNF産生の%変化を比較したLinear回帰分析。DAS28-CRPとTNF産生の変化はピアソンテストで有意な相関を認めた ($r=0.384$, $P<0.0001$)。(E) 調査日ごとのDAS28-CRP平均変化とLPS誘導TNF産生量平均値。DAS28-CRPとTNF産生量の平均変化は、初回刺激、刺激中止、再刺激時に同様の一過性のパターンを示した。

コメント

植込み型電気刺激装置が関節リウマチ治療になりうるかを検討した最初の報告である。高額な薬物治療のコストを減らせる新しい治療法となる可能性が示された。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

ニボルマブとイピリムマブによって誘発される炎症性関節炎とシッカ症候群

Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab

Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, Lipson EJ, Bleich KB, Shah AA, Naidoo J, Brahmer JR, Le D and Bingham CO III

Annals of the Rheumatic Diseases published Online First: [June 22, 2016]

doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209595

© Article author (or their employer) 2016. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■ 目的

Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) と programmed cell death protein 1 (PD-1) 経路を標的とした免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) は、多発性進行癌の生存を改善したが免疫関連有害事象 (IRAEs) を引き起こす。リウマチ性疾患に類似の臨床的特徴を持つ IRAEs については十分に述べられていない。そこで、ICIs による炎症性関節炎とシッカ症候群の患者を報告する。

■ 方法

2012年から2016年までジョンズ・ホプキンスリウマチクリニックで、イピリムマブ (抗CTLA-4) やニボルマブ (抗PD-1) 治療下で新たなリウマチ徴候があると確認された患者を報告する。

■ 結果

ICIs投与でリウマチ性IRAEsを発症した13人の患者を特定した (表)。平均年齢は58.7歳で、ICI療法はニボルマブ、イピリムマブの単独療法 (n=5) または両者の併

用 (n=8) であった。13人中9人が炎症性関節炎を発症し、4人は、重篤な唾液腺機能低下を伴ったシッカ症候群を発症した。その他のIRAEsとして肺炎、大腸炎、間質性腎炎と甲状腺炎を認めた。抗核抗体は、13人中5人で陽性であった。13人全員が副腎皮質ステロイドで治療されたが、様々な反応を示した。2人は炎症性関節炎に対し、メトトレキサートとTNF阻害薬で治療された。

■ 結論

悪性腫瘍の分野においてICIsの使用が増加するにつれ、リウマチ性IRAEsの新しい症例が出てくることが予想される。メカニズムを理解し、危険因子を決定して、リウマチ性IRAEsの管理アルゴリズムを開発する更なる研究が求められる。

■ コメント

ICIsは悪性腫瘍の治療に福音をもたらしたが、IRAEsの発症に留意する必要がある。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

【表】誘導された患者の人口統計学的特徴、癌型と免疫療法

Patient	Age	Sex	Race	Type of malignancy	Cancer Therapy	Rheumatic IRAE	Best overall response (RECIST 1.1)
1	58	Male	Caucasian	Renal cell carcinoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Stable disease
2	46	Female	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Partial response
3	62	Male	African American	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Stable disease
4	35	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Stable disease
5	56	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Inflammatory arthritis	Stable disease
6	66	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Partial response
7	57	Male	Caucasian	Small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Partial response
8	42	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Inflammatory arthritis	Partial response
9	75	Female	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Inflammatory arthritis	Partial response
10	61	Male	Caucasian	Non-small cell lung cancer	Anti-PD-1	Sicca syndrome	Stable disease
11	57	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1 Anti-CTLA-4	Sicca syndrome	Progressive disease
12	74	Male	Caucasian	Melanoma	Anti-CTLA-4	Sicca syndrome	Partial response
13	74	Female	Caucasian	Melanoma	Anti-PD-1	Sicca syndrome	No measureable disease by RECIST; tumour regression observed on clinical exam

年齢は初回のリウマチ学的評価時のもの。CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 ; PD-1, programmed cell death protein 1

Keywords 悪性腫瘍, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 炎症性関節炎, シッカ症候群

[本文目次](#)

関節リウマチにおける生存率の改善：一般人口に基づいたコホート研究

Improved survival in rheumatoid arthritis: A general population-based cohort study

Zhang Y, Lu N, Peloquin C, Dubreuil M, Neogi T, Aviña-Zubieta JA, Rai SK, and Choi HK

Annals of the Rheumatic Diseases published Online First: [June 23, 2016]

doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209058

© Article author (or their employer) 2016. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■ 目的

関節リウマチ (RA) は慢性炎症性疾患であり、一般的に寿命が短いとされてきた。一方、新規薬剤と新たな治療戦略は劇的に変化しており、その効果が死亡率の低下にどの程度寄与しているのか検討することとした。

■ 方法

英国一般人口の電子化医療記録を用いた。1999年～2006年を早期、2007年～2014年を後期とし、RA群と年齢・性をマッチさせた非RA群とを比較し、Coxハザードモデルを使用して死亡率のハザード比を算出した。

■ 結果

早期コホートでは、RA群 (10,126名) と非RA群 (50,546名) の1,000人年あたりの死亡数は29.1, 18.0名で、平均死亡時年齢は77.0, 78.4歳であった。一方、後期コホートではRA群 (10,769名) と非RA群 (53,749名) の1,000人年あたりの死亡数は17.0, 12.9名で、平均死亡年齢は77.9, 78.4歳であった (図)。1,000人年あたりの絶対死亡率の差は早期コホートで9.5 (95% CI: 7.5～11.6)、後期コホートで3.1 (95% CI: 1.5～4.6)、死亡率ハザード比は早期コホートで1.56 (95% CI: 1.44～1.69)、後期コホートで1.29 (95% CI: 1.17～1.42) と、いずれも後期コホートで改善していた (表)。

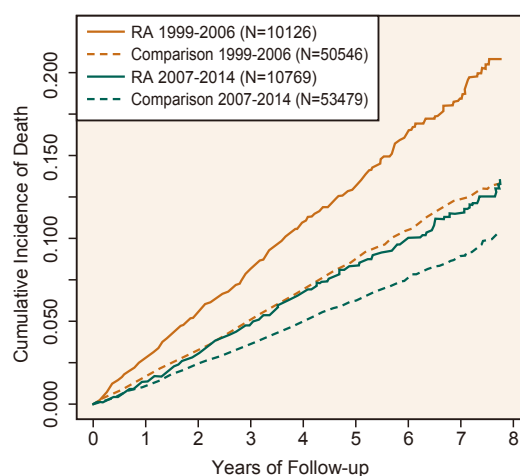
■ 結論

一般人口コホート研究から、RA患者の生存率は一般人口に比しより大きく改善していた。RA治療の改善が関与していると考えられる。

■ コメント ■

英国の膨大な数のデータを駆使した非常に興味深い研究である。リウマチ医の地道な努力によって、病勢の緩和のみならず生命予後も改善している事は非常に感慨深い。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 上野 貢生



【図】早期コホートと後期コホート (1999～2006年対2007～2014年) における関節リウマチ (RA) 患者と対応する非RA例の累積死亡率

【表】それぞれの期間におけるRAと全原因死亡率の関係

	1999-2006		2007-2014		p for interaction
	RA cohort (n=10 126)	Non-RA cohort (n=50 546)	RA cohort (n=10 769)	Non-RA cohort (n=53 749)	
Mean follow-up (person-years)	3.18±2.13	3.25±2.15	3.30±2.18	3.30±2.21	
Deaths (n)	936	2968	605	2293	
Death rate/1000 PYs (95% CI)	29.1 (27.2 to 30.1)	18.0 (17.4 to 18.7)	17.0 (15.7 to 18.4)	12.9 (12.4–13.5)	
Age-matched, sex-matched and entry year-matched rate ratio (95% CI)	1.66 (1.54 to 1.79)	1.00 (Ref)	1.35 (1.23 to 1.48)	1.00 (Ref)	<0.01
Multivariable-adjusted rate ratio (95% CI)*	1.56 (1.44 to 1.69)	1.00 (Ref)	1.29 (1.17 to 1.42)	1.00 (Ref)	<0.01
Age-matched, sex-matched and entry year-matched rate difference/1000 PYs (95% CI)	11.0 (9.0 to 13.0)	0.0 (Ref)	4.1 (2.6 to 5.6)	0.0 (Ref)	<0.01
Multivariable-adjusted rate difference/1000 PYs (95% CI)*	9.5 (7.5 to 11.6)	0.0 (Ref)	3.1 (1.5 to 4.6)	0.0 (Ref)	<0.01

* マッチさせた変数に加えて、多変量解析モデルでは、一般医受診回数、BMI、喫煙状況 (非喫煙者、喫煙経験あり例、現在喫煙中の例)、アルコール摂取 (非摂取例、摂取経験あり例、現在摂取中の例)、組み込み時までの併存症と薬剤使用で調整した。BMI：体格指数、GP：一般医、PY：人年、RA：関節リウマチ

Keywords 関節リウマチ, 死亡率, 経年変化

[本文目次](#)

アダリムマブの長期安全性：関節リウマチ患者における感染，ワクチン接種応答と妊娠の転帰

Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis

Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, Friedman AW, Pfeifer ND, Varothai NA, and Lacerda AP

Annals of the Rheumatic Diseases published Online First: [June 23, 2016]

doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209322

© Article author (or their employer) 2016. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■背景と目的

アダリムマブは、10年以上にわたって中等度から高疾患活動性の関節リウマチ(RA)に使用されるとともに、複数の適応症を通じて十分に確立された安全性プロファイルを有している。本研究の目的は、RA患者における国際的なアダリムマブの臨床試験から特に関心のある有害事象(AEs)のアップデートである。

■方法

本研究には、国際的なRAの臨床試験でアダリムマブの投与を受けた15,132例が含まれる。対象としたAEsは、感染症全般と臨床検査値異常，インフルエンザワクチン接種に関連したAEsである。また，妊娠結果のデータはアダリムマブ妊娠レジストリから収集した。

【表1】アダリムマブで治療されたRA(関節リウマチ)患者における有害事象の発生率(N=15,152；24,810.4 PYs)

Adverse events	E (E/100 PYs)
Serious infections	1154 (4.7)
Active tuberculosis (TB)	63 (0.3)
Opportunistic	14 (<0.1)
Zoster	19 (<0.1)
Non-serious infections	
Opportunistic infections, excluding oral candidiasis, herpes zoster and TB	26 (0.1)
Herpes zoster	424 (1.7)
Reactivation of hepatitis B*	3 (<0.1)

*2人の患者がB型肝炎の再活性化の3つのイベントを経験：慢性B型肝炎，B型肝炎及びウイルス性肝炎のキャリア。E，イベント数。E/100PYs，100患者年あたりのイベント数。

■結果

重篤な感染症や結核は，それぞれ4.7および0.3/100患者年の割合で発生した(表1)。2例はB型肝炎の再活性化を来した。プラセボ+メトトレキサートと比較してアダリムマブ+メトトレキサートで有意な臨床検査値異常は報告されていなかった。インフルエンザ関連の有害事象は，試験期間中にワクチン接種を受けていない患者の14%と比較してワクチン接種患者では5%に発生した。アダリムマブ投与女性の重大な先天異常と自然流産の相対リスクは，アダリムマブ非投与RAおよび健常女性と同様であった(表2)。

■結論

今回の分析は，アダリムマブの既知の安全性プロファイルを確認するとともに，臨床検査値異常，B型肝炎の再活性化，自然流産や先天性異常を含む妊娠転帰に関する新たな安全性リスクの追加が無いことを示した。また，インフルエンザワクチン接種の有益性をより強固にした。

■コメント

アダリムマブの長期安全性を示した論文で，長期投与に伴う新たな有害事象が確認されなかっただけではなく，インフルエンザワクチンの有用性が再確認され，さらに妊娠，出産，乳児への悪影響を考慮する必要がないことを示しており，貴重な報告である。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

【表2】アダリムマブ非投与RA妊婦および自己免疫疾患のない妊婦と比較したアダリムマブ投与RA妊婦の結果

	Adalimumab-exposed cohort N=74 n (%)	RA Comparison cohort N=80 n (%)	RR (95% CI)	Healthy cohort N=219 n (%)	RR (95% CI)
Live births	65 (87.8)	74 (92.5)	0.95 (0.85 to 1.05)	198 (90.4)	0.97 (0.88 to 1.07)
Major birth defects among live births	3/65 (4.6)	4/74 (5.4)	0.75* (0.13 to 3.61)	10/198 (5.1)	0.91 (0.26 to 3.22)
Major birth defects among all pregnancies	3/72 (4.2)	5/77 (6.5)	0.72* (0.14 to 3.50)	10/202 (5.0)	0.77 (0.22 to 2.67)
≥3 Minor malformations†	12/45 (26.7)	18/64 (28.1)	1.15‡ (0.43 to 3.08)	31/123 (25.2)	1.06§ (0.41 to 2.53)

* RAの疾患活動性(障害)指標で調整；調整後のORおよび95% CIは，調整RRおよび95% CIの推定値として報告

† 異常形態学検査を受けた乳児のうち，軽微な奇形の数に反映。‡ 母親の教育，RA疾患の重症度(障害，痛み)及び乳児の性別で調整。調整OR，95% CIは調整RRと95% CIの推定値として報告。§ プレドニゾン使用で調整。調整OR，95% CIは，調整RRと95% CIの推定値として報告。RA，関節リウマチ；RR，相対リスク

Keywords 関節リウマチ，アダリムマブ，感染症，妊娠，ワクチン接種

[本文目次](#)

発症後間もない炎症性多発関節炎患者の持続的寛解，間欠的寛解あるいは寛解不達成の予測因子と結果：ノーフォーク関節炎レジスターからの結果

Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register

Cook MJ, Diffin J, Scirè CA, Lunt M, MacGregor AJ, Symmons DPM, and Verstappen SMM

Rheumatology 55 : 1601-1609, 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology

■目的

早期の寛解は，炎症性多発関節炎 (IP) と RA 患者に対する最近の治療戦略の目標である。早期の IP 患者において5年間にわたり持続的 (SR)，間欠的 (IR) な寛解，あるいは決して寛解に至らない (NR) ことに関連するベースラインの要因を特定することを目的とした。

■方法

ノーフォーク関節炎レジスターに組み込まれた IP 患者の臨床的および人口統計学的データをベースラインと1, 2, 3, 5年時点に得た。寛解は，51関節の圧痛または腫脹が無いことと定義した。いずれの時点においても寛解が認められない群を NR，連続的評価が2以下の群を IR，3以上の群を SR とした。順序回帰分析とランダム効果モデルを用いて，経時的にベースラインの要因と寛解グループ，HAQ スコア間の関係を検討した。

■結果

合計868例の患者 (女性66%) が対象となった。NR，IR と SR はそれぞれ54%，34%，12%であった。多変量

解析においてベースライン要因のうち，女性 (オッズ比，OR0.47, 95%CI:0.35, 0.63)，多い圧痛関節数 (OR = 0.94, 95%CI:0.93, 0.96)，高いHAQ (OR=0.59, 95%CI:0.48, 0.74)，肥満 (OR = 0.70, 95%CI:0.50, 0.99)，高血圧 (OR = 0.67, 95%CI : 0.50, 0.90)，抑うつ (OR = 0.74, 95%CI : 0.55, 1.00) が低い寛解グループの独立した予測因子であった。IR と SR は，経過を通じて低いHAQ スコアと関連しており，5年時点の低DAS28とも関連していた (表)。

■結論

ベースライン時で多い圧痛関節数，障害，抑うつ，肥満，高血圧を有する女性は寛解を達成することが困難であると考えられる。この情報はより積極的な治療を必要とする患者を層別化する助けとなり得る。

■コメント■

関節リウマチ等の炎症性関節炎治療の目標である寛解の獲得を阻害する因子を解析した有用な報告と考える。

東成病院整形外科 野中 藤吾

【表】順序ロジスティック回帰分析を用いた寛解群のベースライン予測因子

Characteristics	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age at onset, per year	1.00 (0.99, 1.00)	0.3	—	—	—	—
Symptom duration, per month	0.98 (0.96, 1.00)	0.09	0.98 (0.95, 1.00)	0.06	—	—
Female vs male	0.39 (0.30, 0.51)	<0.001	—	—	0.47 (0.35, 0.63)	<0.001
Swollen joints, per joint	0.94 (0.92, 0.96)	<0.001	0.94 (0.92, 0.97)	<0.001	—	—
Tender joints, per joint	0.92 (0.90, 0.94)	<0.001	0.92 (0.91, 0.94)	<0.001	0.94 (0.93, 0.96)	<0.001
CRP per mg/l	1.00 (0.99, 1.01)	1.0	1.00 (0.99, 1.01)	0.83	—	—
RF-positive, yes vs no	0.88 (0.67, 1.16)	0.37	0.90 (0.68, 1.19)	0.46	—	—
Anti-CCP-positive, yes vs no ^d	0.86 (0.64, 1.16)	0.33	0.92 (0.68, 1.25)	0.6	—	—
Never remission	Referent	Referent	Referent	Referent	—	—
Intermittent remission	1.15 (0.82, 1.60)	0.43	1.22 (0.86, 1.72)	0.26	—	—
Sustained remission	0.55 (0.32, 0.94)	0.03	0.60 (0.34, 1.04)	0.07	—	—
DAS28, per unit	0.57 (0.50, 0.65)	<0.001	0.59 (0.52, 0.67)	<0.001	—	—
HAQ, per unit	0.39 (0.32, 0.47)	<0.001	0.42 (0.34, 0.51)	<0.001	0.59 (0.48, 0.74)	<0.001
Satisfied 2010 ACR/EULAR criteria for RA, yes vs no	0.39 (0.30, 0.51)	<0.001	0.42 (0.32, 0.55)	<0.001	—	—
Time between symptom onset and starting DMARDS, per month	0.99 (0.98, 1.00)	0.17	0.99 (0.98, 1.00)	0.14	—	—
Starting DMARD treatment within 3 months of symptom onset, yes vs no	1.66 (1.14, 2.43)	0.008	1.64 (1.11, 2.41)	0.012	—	—
Never smoked	referent	referent	referent	referent	—	—
Current smoker	0.99 (0.83, 1.18)	0.91	0.88 (0.73, 1.06)	0.17	—	—
Smoked in the past	1.03 (0.77, 1.38)	0.86	0.88 (0.65, 1.20)	0.44	—	—
Obese, BMI>30 kg/m ² , yes vs no	0.49 (0.36, 0.66)	<0.001	0.49 (0.36, 0.68)	<0.001	0.70 (0.50, 0.99)	0.04
At least one comorbidity ^e , yes vs no	0.55 (0.42, 0.73)	<0.001	0.57 (0.43, 0.76)	<0.001	—	—
Hypertensive	0.67 (0.51, 0.87)	0.003	0.63 (0.47, 0.84)	0.002	0.67 (0.50, 0.90)	0.008
Depressed	0.52 (0.40, 0.69)	<0.001	0.57 (0.43, 0.76)	<0.001	0.74 (0.55, 1.00)	0.05

^a: モデル1は単変量解析。 ^b: モデル2はベースラインでの年齢，性，ステロイド使用で調整。 ^c: モデル3はステップワイズ法によって選択された共変数を含む。有意差値0.1未満がモデルでのカットオフとして使用された。 ^d: 順序回帰の比例確率仮定を満たさなかったため，抗CCP抗体に対しては多項ロジスティック回帰分析を用いた。 ^e: 以下の合併症の少なくとも一つ：狭心症，高血圧，心臓発作，心不全，脳卒中，一過性の脳虚血発作，糖尿病，胃潰瘍，肝疾患，腎不全，癌 (皮膚癌を除く)，乾癬，抑うつ，緑内障

Keywords 炎症性多関節炎，関節リウマチ，寛解，予測因子

[本文目次](#)

骨格系幹細胞の自己複製と分化は転写因子 Snail/Slug と転写共活性化因子 YAP/TAZ との複合体形成によって調節される

Snail/Slug binding interactions with YAP/TAZ control skeletal stem cell self-renewal and differentiation

Tang Y, Feinberg T, Keller ET, Li X-Y, and Weiss SJ

Nature Cell Biology 18 : 917-929, 2016

© 2016 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

背景

骨髄骨格系幹細胞 (SSC) の自己複製および機能は骨格の発達, 恒常性維持, 修復に重要である。しかし多分化能を有する SCC における骨芽細胞分化, 骨形成がどのように制御されているかはよく分かっていない。近年, Zinc-finger 転写抑制因子 Snail と Slug が幹細胞の機能を調節する可能性が示唆されている。本研究では SCC による骨形成に対する Snail/Slug の作用について検討した。

方法と結果

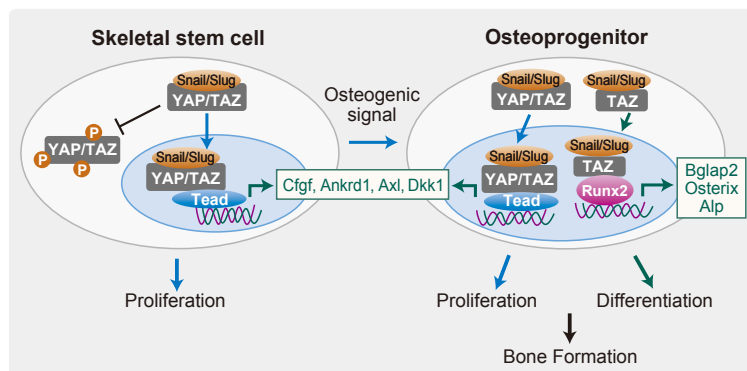
1. Snail/LacZ, Slug/LacZ マウスにおいて頭蓋骨縫合部, 頭蓋骨, 長管骨および軟骨に Snail/Slug 発現が見られた。また骨髄においても発現が見られ, FACS (fluorescence-activated cell sorting) により分離した細胞およびそこから増殖させたすべての細胞に Snail/Slug 発現を認めた。

2. Snail^{f/f}/Slug^{+/+}, あるいは Snail^{f/f}/Slug^{-/-} マウスから SCC を分離し, アデノウイルス Cre, または GFP を導入することにより Snail^{f/f}/Slug^{+/+}, Snail^{-/-}/Slug^{+/+}, Snail^{f/f}/Slug^{-/-}, あるいは Snail^{-/-}/Slug^{-/-} SCC 細胞を作成し, 増殖の変化を検討した。Snail と Slug は相互に代償作用を有するため, Snail, Slug 単独欠損では大きな変化は見られなかったが, 両者の欠損により増殖は著明に抑制された。

3. アリザリンレッド染色による SCC の骨芽細胞分化も単独欠損では変化は小さく, 両者欠損で明らかな石灰化減少と Osterix, ALP, Bglap2 mRNA の減少が見られたが, Runx2 は変化しなかった。軟骨分化は影響されず, 脂肪分化は Snail 単独欠損では変化なく, Slug 単独, あるいは Snail/Slug 欠損により抑制された。

4. これらの *in vitro* の結果に一致して, マウスにおいても長管骨および頭蓋骨での骨形成抑制は単独欠損では軽度で, 両者欠損により明白であった。

5. Osterix-Cre マウスと Snail^{f/f}/Slug^{+/+} の交配により骨髄ストローマ細胞特異的に Snail, あるいは Slug を単独欠損するマウスはコントロールマウスよりもわずかに小さく, 頭蓋骨の骨化も軽度にしに遅れていなかった。一方, Snail/Slug 両者欠損マウスは明らかに小さく,



【図】 Snail/Slug による SCC の増殖および骨形成の制御の模式図

骨形成も低下しており, Osterix, ALP, Bglap2 mRNA は減少していたが, Runx2 は変化していなかった。骨吸収には変化はなかった。

6. SCC の自己複製, 分化に関わる YAP/TAZ の発現は Snail/Slug 両者欠損マウスで減少していた。また YAP/TAZ ヘミ接合体マウスから分離した SCC では石灰化がブロックされた。

7. 免疫沈降により Snail と Slug は YAP, あるいは TAZ とそれぞれ結合し, 複合体を形成することが示された。

8. Snail/Slug-YAP/TAZ 複合体形成を阻害すると Snail/Slug 両者欠損マウス, あるいは YAP/TAZ ヘミ接合体マウスと同様の骨化阻害が見られた。

結論

Snail/Slug-YAP/TAZ 複合体形成は SSC の増殖, ならびに骨形成をコントロールすることが明らかとなった (図)。

コメント

様々な手法を駆使して, Snail/Slug の骨格形成における役割を初めて明らかにした膨大な研究である。古典的に Snail/Slug は上皮-間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) に重要な役割を演じることが知られているが, 骨格形成にも関わることが本研究により初めて示された。これらの知見が今後骨疾患治療にどのようにつながるか興味深い。

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学 米田 俊之

多分化能を有するiPS細胞をヒトの骨，心臓および他の中胚葉由来細胞へと分化誘導するための細胞系譜解析

Mapping the pairwise choices leading from pluripotency to human bone, heart, and other mesoderm cell types

Loh KM, Chen A, Koh PW, Deng TZ, Sinha R, Tsai JM, Barkal AA, Shen KY, Jain R, Morganti RM, Shyh-Chang N, Fernhoff NB, George BM, Wernig G, Salomon REA, Chen Z, Vogel H, Epstein JA, Kundaje A, Talbot WS, Beachy PA, Ang LT, and Weissman IL

Cell 166 : 451-467, 2016

© 2016 Elsevier Inc.

■背景・目的

近年の幹細胞研究の進展により，骨代謝領域においてもiPS細胞を用いた再生医療への応用が期待されている。しかし，iPS細胞から特定の細胞への誘導効率が低いため不要な細胞が混在すること，また実用的な細胞表面マーカーが確立されていないなど，多くの問題点が残されている。本研究では，iPS細胞を起点として骨，心筋などの中胚葉組織へ至る段階的な細胞分化系譜（図参照）を，時系列で詳細に解析することにより，効率的な分化誘導方法の確立と表面細胞マーカーの検索を行った。

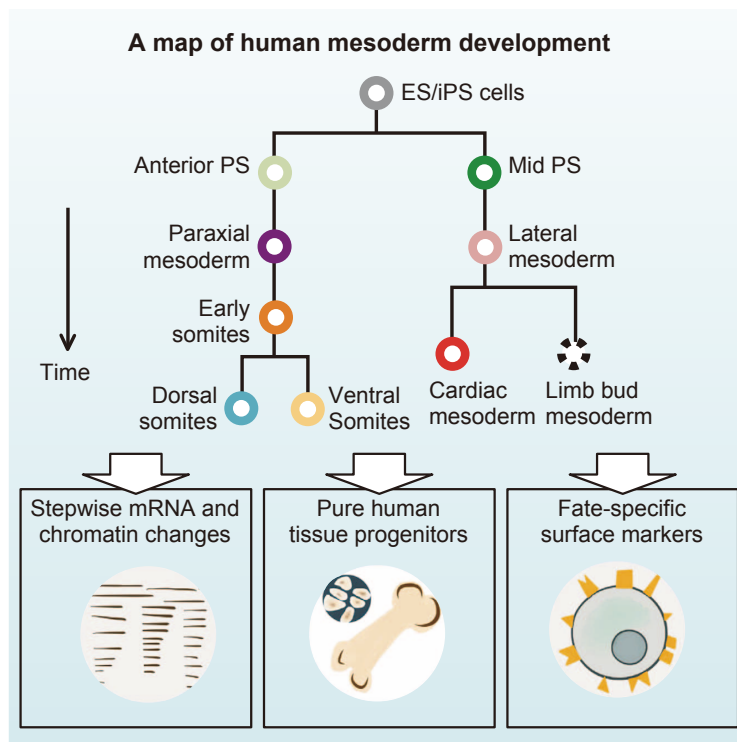
■方法・結果

1. iPS細胞をPI3Kシグナル阻害剤の存在下でActivin A, TGF β , GSK3阻害剤によるWNTシグナルの活性化, FGF2で1日刺激すると，原始線条（図：Anterior PS, Mid PS）が分化誘導された。FACS解析の結果，98%以上の細胞が原始線条のマーカーである*MIXL1*を発現していた。（Day1）

2. 1の原始線条において，BMPシグナルを阻害しWNTシグナルを24時間活性化すると，*TBX6*および*MSGN1*遺伝子の発現が顕著に増加し，沿軸中胚葉（図：Paraxial mesoderm）への分化が観察された。一方，WNTシグナルを阻害しBMP4で刺激すると*NKX2.5*遺伝子および*ISL1*遺伝子の発現が増加し側板中胚葉（図：Lateral mesoderm）へと分化した。（Day2）

3. 沿軸中胚葉へと分化した2日目以降に，FGF/ERKならびにWNTシグナルを24時間遮断すると，*TBX6*および*MSGN1*遺伝子の発現が低下し，*FOXC2*および*MEOX1*など初期の体節（図：Early somites）マーカー遺伝子の発現が増加した。（Day3）

4. iPS細胞（day0），原始線条（day1），沿軸中胚葉（day2），初期の体節（day3）およびその中間の体節分節（day2.25）それぞれの分化段階の1細胞を用いてRNA-seqを行った結果，体節分節特異的な転写因子として*HOPX*を同定した。



【図】iPS細胞およびES細胞から中胚葉由来組織への細胞分化経路図

PS：原始線条 Mesoderm：中胚葉 somites：体節

5. 背側の体節（図：Dorsal somites）には皮節が形成され真皮と皮下組織に，腹側の体節（図：Ventral somites）には硬節が形成され骨と軟骨細胞へと分化した。Day3の体節細胞において，ヘッジホッグシグナルの活性化とWNTシグナルの阻害を3日間継続すると，初期体節細胞は*SOX9*および*TWIST1*を発現する硬節へと分化した。（Day6）

6. Day6の硬節細胞を*NOD-SCID*マウスに移植すると，内軟骨性骨化のプロセスを経て骨髄を有する骨組織を形成することが明らかになった。

7. Day2の側板中胚葉をFGF2刺激下でWNTシグナルを阻害すると心臓中胚葉（図：Cardiac mesoderm）が，一方WNTシグナルの活性化で肢芽中胚葉（図：Limb bud mesoderm）がそれぞれ誘導された。

8. 心臓中胚葉をさらにBMP4およびビタミンC存在下で培養すると、トロポニン陽性の心筋細胞が分化誘導された。この心筋細胞を免疫不全マウスに接種すると心電図で拍動を確認できる心筋組織が形成された。

9. iPSを含むすべての分化段階の細胞を用いて332種の細胞表面マーカーの発現を比較検討した結果、沿軸中胚葉の細胞表面マーカーとしてDLL1, 心臓中胚葉の細胞表面マーカーとしてGARP, 硬節の細胞表面マーカーとしてPDGFR α をそれぞれ同定した。

■結論

iPS細胞から中胚葉組織への段階的な細胞分化を解析することにより、それぞれの分化段階における遺伝子発現変化、骨を含む組織再生を可能にする高い純度での細胞分化誘導法、さらには各分化段階での細胞表面マーカーが明らかとなった。

■コメント■

iPS細胞から中胚葉組織への分化段階を、1細胞RNA-seqを含む様々な網羅的解析法で詳細に解析した研究である。本研究ではiPS細胞から中胚葉器官細胞への段階的な分化を2次元的な培養皿を用いて再現しているが、個体発生は3次元的な空間配置とそれによって生じる周囲組織からのシグナル (FGFやWNTなど) の調和が重要となる。今後は、これらの結果が*In Vivo*での個体発生においても一致することを明らかにしていく必要がある。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

Sp7/Osterixは脊椎動物に特有であり骨芽細胞分化においてDlxと共役する

Sp7/osterix is restricted to bone-forming vertebrates where it acts as a Dlx co-factor in osteoblast specification

Hojo H, Ohba S, He X, Lai LP, and McMahon AP

Developmental Cell 37 : 238-253, 2016

© 2016 Elsevier Inc.

背景

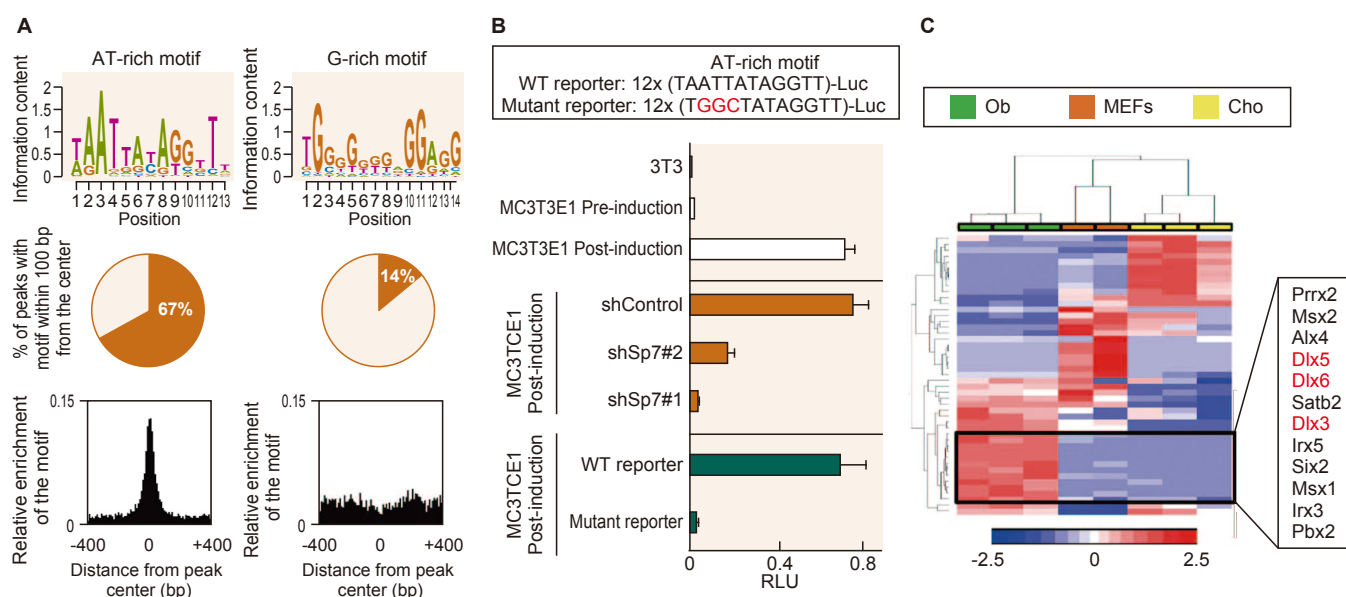
転写因子Sp7/Osterixは骨芽細胞分化に必須であり、これを欠損するマウスにおいては骨形成が認められない。また、ヒトの骨形成不全症の原因遺伝子の一つとして知られている。これまで、他のSpファミリー分子と同様、Sp7もZnフィンガードメインによりGCボックスに結合すると考えられてきたが、転写制御機構には不明な点も残されていた。

方法と結果

生体においてSp7が作用するゲノム領域を解析するために、著者らはSp7をBiotinとFLAGにより標識した遺伝子改変マウスを作出した。このマウスの骨芽細胞を用いてChIP-seq法により作用領域を検索したところ、骨芽細胞関連遺伝子の近傍に多くの作用領域を認めた。これらの領域におけるSp7の転写制御メカニズムを解明するためにモチーフ解析を行ったところ、興味深いことに、

GCボックスではなくホメオボックス転写因子との結合配列を含むAT-richモチーフが見出された(図A)。

レポーターアッセイによりSp7がAT-richモチーフと相互作用することが示唆されたが、直接の結合は認められず、他の転写因子の介在が示唆された(図B)。既報及びRNA-seq解析から、ホメオボックス転写因子Dlx3, Dlx5, Dlx6が介在因子の候補として挙げられた(図C)。このうち、Dlx5の発現が最大であったことから、Dlx5を用いてSp7とDlxの相互作用を検討した。ChIP-seq法により、Sp7の作用領域のほとんどはDlx5の作用領域と一致しており、Sp7とDlx5の相互作用が示唆された(図E～G)。共免疫沈降法によりSp7のZnフィンガードメインとDlx5のN末端が直接結合することが示された。骨芽細胞においてDlx3, Dlx5, Dlx6をノックダウンするとSp7の骨芽細胞関連遺伝子への作用の低下が認められ、Sp7による骨芽細胞関連遺伝子の転写制御にはDlxへの結合が必要



【図】 A: Sp7作用領域のモチーフ解析。Sp7作用領域にGCボックスは存在せず、AT-richモチーフが多く存在した。B: 骨芽細胞株を用いたルシフェラーゼアッセイ。AT-richモチーフに変異を導入することによりレポーター活性が低下した。C: AT-richドメインに結合する232の転写因子の発現を細胞種間で比較し、Dlx3, Dlx5, Dlx6が骨芽細胞において他の細胞より高く発現することを見出した。

であることが明らかになった。

骨芽細胞においてSp1とSp7が作用するゲノム領域やモチーフは異なっていたため、Sp7の転写制御機構はSpファミリーの中でSp7特有のものであることが示唆された。Sp1とSp7のZnフィンガードメインの解析から、Sp7の α -ヘリックスに特有のアミノ酸残基がSp7特有の転写制御機構に寄与する可能性が示唆された。

Sp7が進化の過程でどのような意義を有するか解析したところ、骨組織をもつ脊椎動物のみがSp7に特異的なアミノ酸配列を有することが明らかになった。このことからSp7が進化の過程で骨芽細胞の出現に伴い獲得されたものであることが示唆される。

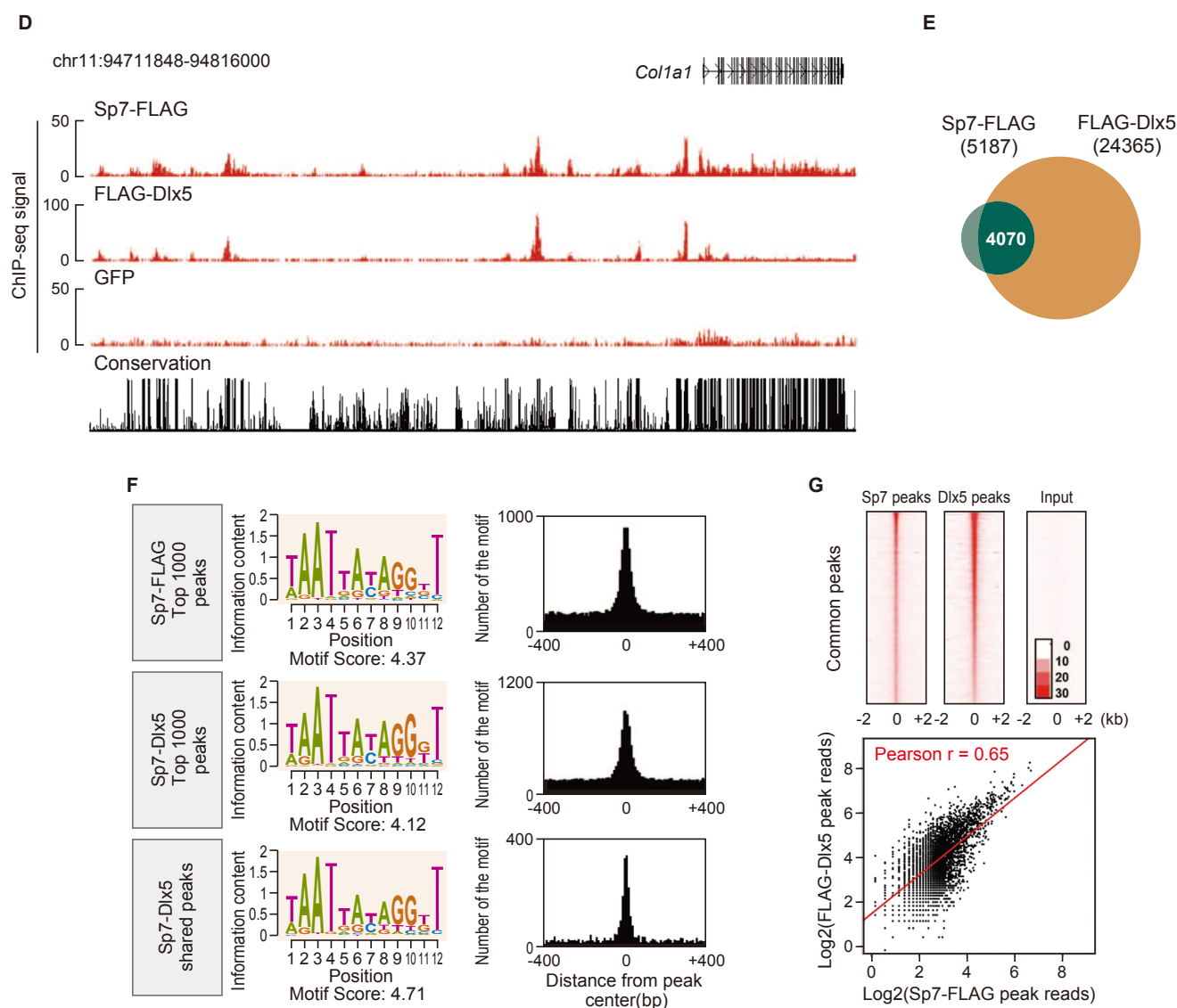
■結論

Sp7は骨を有する脊椎動物特有の転写因子で、他のSpファミリー分子とは異なりDlxと共役し骨芽細胞関連遺伝子の転写を制御する。Sp7の出現は骨組織の出現と密接に関係する可能性が示唆される。

■コメント

本研究によりSp7の意外な転写制御メカニズムが明らかになった。Dlx以外にもSp7と共役する因子があるのか、definitive stromal cell (Mizoguchi, *Dev. Cell*, 2014)などの骨芽細胞以外の細胞でも同様の制御様式をとるのかなど、今後の研究展開が大きく期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀



【図】 D, E: ChIP-seq解析によりSp7とDlx5の作用領域にオーバーラップを認めた。F: モチーフ解析の結果Sp7とDlx5の作用領域に一致が見られた。G: Sp7とDlx5の作用領域には相関が認められた。

卵巣摘除サルに対するオダナカチブの高用量, 長期投与による骨量, 骨強度, リモデリング/モデリングへの影響

Effects of long term treatment with high doses of odanacatib on bone mass, bone strength, and remodeling/modeling in newly ovariectomized monkeys

Duong LT, Pickarski M, Cusick T, Chen CM, Zhuo Y, Scott K, Samadfam R, Smith SY, and Pennypacker BL

Bone 88 : 113-124, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

■序文

ビスホスホネートやデノスマブといった骨吸収抑制剤は破骨細胞による骨吸収, 骨形成双方を抑制することで骨を維持する。Cathepsin K (CatK) の活性を抑制することで骨吸収を抑制できることが過去に報告されている。濃化異骨症はCatK遺伝子に機能喪失型の変異を有する, 常染色体性劣性遺伝の骨硬化性疾患である。オダナカチブ (ODN) はCatKの選択的, 可逆的阻害剤であり, 破骨細胞の分化・生存能に影響することなく, 骨吸収を抑制することが知られている。ODNの第2相臨床試験では骨吸収マーカーを抑制し, 骨形成マーカーは当初は抑制されるが, 2年以内にベースラインまで回復し, 脊椎・股関節ともに骨密度は5年間上昇し続けることが示されている。

過去に卵巣摘除 (OVX) アカゲザルに対する methocel を基材とした剤型で 6, 30 mg/kg (2, 4 μ M-h_{0.24}) という少量での21ヵ月の連日経口投与治療で, 海綿骨のリモデリングの有意な減少, モデリングによる内骨面の骨形成の有意な上昇, 骨膜の骨形成の上昇を報告した。本研究ではヒトにおける治療濃度 (6 ~ 7 μ M-h_{0.24}) を超えた濃度での骨安全性の評価を目的に, ODN-L (ODNを治療濃度の1.8倍投与), ODN-H (治療濃度の7.8倍投与) 群を ALN (アレンドロネートをヒトでの70mg/週での治療濃度と同程度投与) 群, VEH (溶媒投与) 群と比較し, 評価した。

■方法

64頭の雌アカゲザルを両側OVXし, VEH, ODN-L, ODN-H, ALN群の4群にランダム割り付けした。さらに, 年齢, 体重をマッチさせた12頭をIntact群として選択した。

■結果

1. 病理組織 濃化異骨症患者の腸骨生検で著しいコラーゲン組織異常が報告されているため, 第2腰椎 (LV2) と大腿中央のコラーゲン組織の病理組織的評価を行った。定性的病理組織評価では, ODN, ALN群ともに治療反応はなかった。LV2, 大腿への明らかな類骨集積は

なかった。偏光顕微鏡を用いて, LV2と大腿骨の層板コラーゲンと非層板コラーゲンを定性的に評価すると, LV2は22 ~ 23%の非層板海綿骨を含んでいた。椎体海綿骨の層板と非層板との比は治療による変化がなかった。

2. 骨密度 OVX後20ヵ月の骨密度はVEH群でIntact群と比較してaBMD (二次元骨密度) 腰椎 2%, 大腿骨骨幹部 4%の低下, vBMD (三次元骨密度) 腰椎 7%, 大腿骨骨幹部 2%の低下 (すべてNS: 有意差なし) にとどまった。腰椎aBMDはVEH群との比較でODN-L 4.7%, ODN-H 8.3%, ALN 8.9%の上昇, 海綿骨vBMDは15.5, 21.4, 6.9%の上昇 (いずれもNS) がみられた。大腿骨頸部aBMDはODN 8 ~ 9%, ALN 2.4%の上昇, 大腿骨骨幹部皮質骨vBMC (三次元骨塩量) はODN-L 6.5% (NS), ODN-H 16.2% ($p < 0.05$) の上昇がみられたが, ALNではほぼ変化がなかった (表)。

3. 骨微細構造 腰椎は海綿骨骨量など有意差がなかった。大腿骨頸部・骨幹部の皮質骨厚はODNで21 ~ 34%の有意な上昇がみられ, 大腿骨頸部においては骨膜周囲長の変化のない内骨面周囲長の10 ~ 11%の有意な低下に伴った結果であった。ALNでは変化がなかった。

4. 骨強度 腰椎, 大腿骨頸部は差がなかった。大腿骨骨幹部の最大点荷重, 剛性, 吸収エネルギーはODNで上昇がみられたが, ALNでは変化がなかった。弾性率などの本質的なパラメーターはODNで変化がなかったため, 皮質骨vBMCの上昇による結果と考えられた。

5. 骨組織形態計測 海綿骨リモデリングに関しては, 石灰化面, 骨芽細胞面, 類骨面はODN, ALNともに低下がみられた。破骨細胞数はODNで2 ~ 3倍の上昇がみられたが, ALNでは変化がなかった。皮質骨リモデリング・モデリングに関しては, 内骨面石灰化面はODNではおおむね変化がなかったが, ALNでは有意に低下がみられた。骨膜モデリングに関しては, 骨膜石灰化面は腸骨, 大腿骨頸部・骨幹部でODNで有意な上昇がみられ, 特に大腿骨骨幹部で顕著であったが, ALNでは変化がなかった。

■ 考察

過去に、OVX アカゲザルに対する methocel を基材とした剤型で 6mg/kg, 30mg/kg での 21 ヶ月の連日経口投与治療で骨量減少を予防することを報告した。一方で OVX サルに対する最初の ODN の研究では methocel を基材とした剤型では血中濃度の持続は得られなかった。本研究では腸管吸収を高めるため、新規ポリマーの HPMC-AS を基材とした剤型を使用した。OVX サルモデルは遺伝的、骨格的にヒトに近いという点から骨粗鬆症治療評価に最も重要なモデルとして使用されているが、エストロゲン低下による骨量減少が軽度で閉経後骨粗鬆症の疾患モデルとは言えないことが本研究の限界としてあげられる。本研究の興味深い点は、ODN で骨膜

での骨形成が上昇したことである。皮質骨厚の上昇は骨膜周囲長の上昇および内骨面周囲長の軽度の減少に起因している可能性が示唆された。

■ コメント

本研究では治療濃度を越えた ODN 投与で、骨に対する悪影響がないこと、骨膜モデリング上昇、皮質骨厚上昇に伴う大腿骨骨幹部の骨強度上昇をきたすことを示した。

しかしながら、脳卒中リスクの上昇のために 2016 年 9 月、ODN は全世界的に開発中止となった。非常に残念なことである。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 中村 伸哉

【表】腰椎および大腿の DXA, pQCT による *ex vivo* デンシトメトリー結果

Bone site Parameter	Intact	OVX			
		VEH	ODN-L	ODN-H	ALN
N	12	11-12	13-14	12-14	8-12
Vertebral body LV4-5					
DXA					
Area (cm ²)	10.59 (0.20)	10.29 (0.16)	10.26 (0.25)	10.61 (0.38)	10.92 (0.50)
BMC (g)	6.88 (0.27)	6.53 (0.16)	6.82 (0.19)	7.27 (0.45)	7.62 (0.56)
BMD (g/cm ²)	0.648 (0.020)	0.635 (0.012)	0.665 (0.009)	0.688 (0.023)	0.692 (0.022)
pQCT					
Total area (mm ²)	175.1 (5.3)	166.1 (4.4)	164.4 (6.0)	167.9 (6.3)	172.7 (10.9)
Total BMC (mg/mm)	71.9 (2.1)	67.4 (2.9)	71.8 (2.4)	77.7 (3.5)	73.7 (5.1)
Total BMD (mg/cm ³)	414.6 (17.9)	405.4 (12.2)	441.2 (15.2)	463.5 (15.4)	430.8 (21.1)
Tb. Area (mm ²)	105.3 (3.2)	99.8 (2.7)	98.8 (3.6)	100.9 (3.8)	103.8 (6.6)
Tb. BMC (mg/mm)	28.7 (1.3)	25.9 (2.1)	29.1 (1.8)	31.6 (1.9)	28.5 (3.2)
Tb. BMD (mg/cm ³)	276.4 (17.5)	257.7 (17.6)	297.6 (18.0)	312.9 (14.2)	275.5 (23.6)
Femoral neck					
pQCT					
Total area (mm ²)	104.2 (3.8)	107.8 (4.8)	102.6 (4.0)	102.0 (4.0)	109.4 (4.1)
Total BMC (mg/mm)	69.0 (2.9)	71.2 (2.4)	74.0 (3.0)	73.2 (2.5)	74.2 (2.3)
Total BMD (mg/cm ³)	665.2 (22.1)	668.5 (26.2)	729.1 (27.0)	723.3 (23.7)	684.6 (28.8)
Central femur					
DXA					
Area (cm ²)	2.99 (0.05)	3.01 (0.05)	3.09 (0.09)	3.28 (0.11)	2.96 (0.06)
BMC (g)	1.99 (0.08)	1.91 (0.05)	2.23 (0.13)	2.47 (0.24)*†	1.83 (0.07)
BMD (g/cm ²)	0.663 (0.022)	0.635 (0.015)	0.715 (0.021)†	0.740 (0.050)*†	0.617 (0.012)
pQCT					
Total area (mm ²)	116.5 (3.5)	115.5 (3.1)	114.5 (4.1)	125.9 (5.5)	115.9 (4.8)
Total BMC (mg/mm)	87.8 (2.9)	83.5 (1.6)	89.4 (3.5)	97.4 (6.3)*††	80.3 (1.8)
Total BMD (mg/cm ³)	756.3 (22.0)	726.0 (23.8)	780.3 (15.2)	772.4 (33.6)	696.4 (22.8)
Ct. area (mm ²)	65.7 (1.9)	64.2 (1.3)	68.7 (2.9)	76.3 (5.7)*	60.6 (1.3)
Ct. BMC (mg/mm)	84.9 (3.0)	81.1 (1.6)	86.4 (3.4)	94.3 (6.3)*††	77.3 (1.8)
Ct. BMD (mg/cm ³)	1290.8 (6.2)	1264.6 (11.7)	1258.6 (5.0)	1243.9 (10.7)†	1275.6 (9.2)

Tb., 海綿骨; Ct., 皮質骨

*p < 0.05 vs. VEH.

†p < 0.05 vs. ALN.

††p < 0.01 vs. ALN.

9ヵ月間のミノドロン酸投与によって卵巣切除後カニクイザルの骨強度は骨密度増加を介して改善される

Minodronic acid ameliorates vertebral bone strength by increasing bone mineral density in 9-month treatment of ovariectomized cynomolgus monkeys

Tanaka M, Mori H, Kawabata K, and Mashiba T

Bone 88 : 157-164, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

ビスホスホネート製剤投与による骨強度と骨密度を同時に研究した例は少ない。

本研究は卵巣切除後カニクイザルにミノドロン酸を内服で9ヵ月間投与（ヒトの2年間に相当）し、画像的組織的検索と同時に骨強度測定を行った。

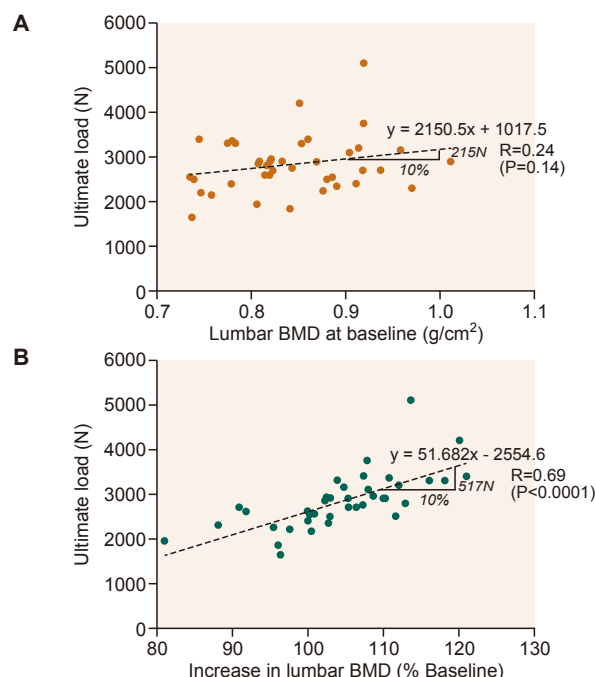
方法と結果

成熟した平均11.6年齢のカニクイザルを偽手術群（sham）、卵巣切除後対照群（OVX control）、卵巣切除後ミノドロン酸低用量投与群（MIN-L）、卵巣切除後ミノドロン酸高用量投与群（MIN-H）、卵巣切除後アレンドロン酸投与群（ALN）にそれぞれ8匹ずつに振り分けた。手術翌日から朝空腹時に偽薬もしくはミノドロン酸15μg/kg/day、150μg/kg/day、アレンドロン酸500μg/kg/dayを連日9ヵ月間投与した。

骨強度測定は切除した第4椎体に対して骨強度測定装置（MK-550, 室町機械社製）頭尾側方向に圧力（1mm/分）をかけることで行った。最大の圧力を最大荷重、荷重変形曲線を描いたときに線形（弾性）から非線形（塑性）に移る点を降伏荷重、線形部分の傾きを剛性、荷重変形曲線により得られる積分面積を吸収エネルギー、吸収エネルギーを断面積で割ったものを韌性とした。骨密度BMD（bone mineral density）、骨塩量BMC（bone mineral content）はDXA（Dual energy X ray Asorption：二重エネルギーX線吸収測定法）により計測した。

MIN-H群で最大荷重、MIN-H群、ALN群で降伏荷重がOVX群と比べて有意に増加していた。剛性、吸収エネルギー、韌性は有意差を認めなかった。同時にDXAによって測定した骨密度はMIN-H群、MIN-L群で、骨塩量はMIN-H群、ALN群でOVX群と比べ増加していた。最大荷重、降伏荷重を骨密度もしくは骨塩量で補正すると有意差は認めなかった。

骨強度、特に最大荷重と最終時の骨密度、骨塩量の関連を回帰分析で評価した。最大荷重と骨密度もしくは骨塩量は有意な正の相関を認め、ミノドロン酸、アレンドロン酸、偽手術及びOVXの順に回帰線の傾きが急峻であった。



【図】A：骨強度と試験開始時骨密度の関連。B：骨強度と骨密度増加の関連

最大荷重と試験開始時の骨密度との関連を同様に評価すると正の相関を認め、より急峻な回帰直線を示し（図）、骨密度10%につき215Nの最大荷重に相当した。最大荷重と骨密度増加も正の相関を認め、骨密度増加量の10%につき517Nの最大荷重に相当した。骨密度増加量によって検体を3群に分け（骨密度減少群、骨密度増加を認めたが全体の平均以下の群、骨密度増加が平均以上）、回帰線を評価したところ、骨密度増加が多いほど回帰線は上方に位置し傾きも急峻となった。骨密度増加量の方が骨強度増加に影響があると考えられた。

コメント

本研究ではカニクイザルに対するビスホスホネート長期投与の結果、骨強度は骨密度、骨塩量に大きく規定されることが示された。実臨床でも薬剤感受性だけでなく骨強度の面からも骨密度増加量に対する留意が必要であると考えられる。東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 小山 卓摩

局所性悪性骨破壊に対するパミドロネート機能性ナノ複合体を用いた標的治療

Pamidronate functionalized nanoconjugates for targeted therapy of focal skeletal malignant osteolysis

Yin Q, Tang L, Cai K, Tong R, Sternberg R, Yang X, Dobrucki LW, Borst LB, Kamstock D, Song Z, Helferich WG, Cheng J, and Fan TM

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 113 : E4601-4609, 2016

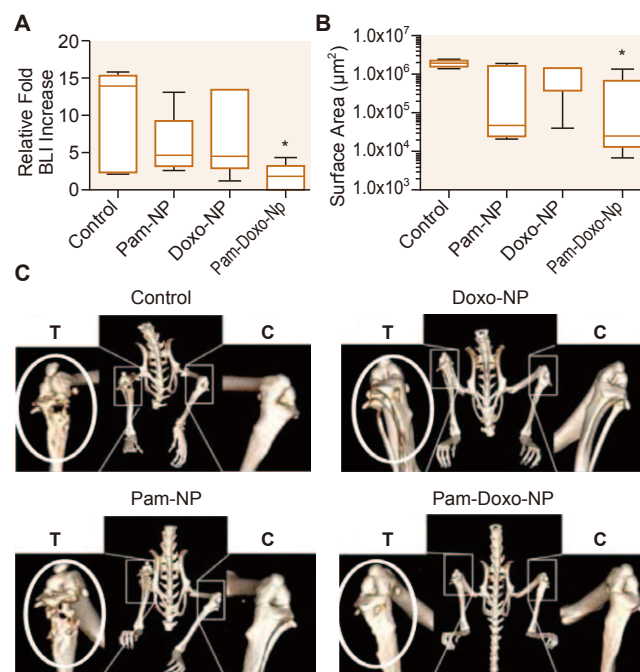
© 2016 by The National Academy of Sciences of the USA. PNAS is not responsible for the accuracy of this translation.

背景

手術不能な原発性、あるいは転移性悪性骨腫瘍の治療をどのように進めるかは、がん治療において大きな問題である。一つの選択肢として治療薬物を組織選択的に移送することが出来るナノ医療が悪性骨腫瘍の治療に有効である可能性がある。本研究においては骨組織に選択的に取り込まれるパミドロネート (Pam) とドキソルビシン (Doxo) とを結合したナノ粒子 (Pam-Doxo-NPs) を作成し、原発性悪性骨腫瘍に対する抗がん効果を検討した。

方法と結果

1. Pam-Doxo-NPsはPamを付加したポリエチレングリコール-ポリ乳酸 (Pam-PEG-PLA) とDoxoを付加したDoxo-PEG-PLAを共ナノ沈降することにより作成した。2. Cy5でラベルしたPam-Cy5-NPsはCy5-NPsと比較し、骨基質の主要成分であるハイドロキシアパタイト (HA) により強固に結合した。3. Doxo-NPsはHAコートディッシュ上で培養したマウス骨肉腫細胞株K7M3の細胞増殖を抑制したが、Pam-Doxo-NPsはDoxo-NPsよりもさらに強力にK7M3細胞増殖を抑制した。4. K7M3細胞をマウス脛骨骨髓腔内に注入した後に、静脈投与したPam-⁶⁴Cu-NPsは⁶⁴Cu-NPsと比べ脛骨により多く蓄積した。また興味深いことにPam-⁶⁴Cu-NPsはK7M3腫瘍非移植側の脛骨より腫瘍移植側の脛骨に多く集積した。5. マウス脛骨骨髓腔内にルシフェラーゼ標識したLuc-K7M3細胞を注入し、PBS, Pam-NPs, Doxo-NPs, Pam-Doxo-NPsをLuc-K7M3細胞注入後14, 21日にそれぞれ投与した。Luc-K7M3細胞注入後28日目において、Pam-NPs,あるいはDoxo-NPs投与マウスでは腫瘍増大に有意の変化はなかったが、Pam-Doxo-NP投与マウスでは腫瘍の増大は抑制された (図)。6. 骨肉腫 (OS) を自然発症したイヌに^{99m}Tc-Pam-Doxo-NPsを投与すると、2時間後には95%の^{99m}Tc-Pam-Doxo-NPsは膀胱から排泄されたが、体内に残存したNPsはOS局所に集積し、腫瘍内Doxo濃度に比例して腫瘍の壊死を増加した。7. ^{99m}Tc-Pam-Doxo-NPsは高用量で投与しても血中の好中球、血小板、クレアチニンに影響を与えず、肝逸脱酵素のみ軽度の上昇を認めた。



【図】 Pam-Doxo-NPsがLuc-K7M3細胞の骨髄内での増殖に与える影響

A: Pam-Doxo-NPsは骨髄内でのLuc-K7M3細胞の増大を抑制した。

B: H-E染色によりPam-Doxo-NPsは骨髄内の腫瘍面積を抑制した。

C: マイクロCT: Pam-Doxo-NPsはK7M3細胞の増大による骨吸収を抑制した。

結論

パミドロネートとドキソルビシンを結合したナノ粒子は骨腫瘍に対し高い抗腫瘍効果を示した。

コメント

NPsドラッグデリバリーシステムを用いた抗がん剤の開発は、より安全かつ標的組織集中的な化学療法につながり、がん患者治療の向上をめざすうえで重要な課題である。しかしNPsは生体安全性や酵素による分解など臨床に応用するためにはいまだ解決すべき点が多くある。本研究で用いたPam-Doxo-NPsは、マウスだけではなく、より高等、大型の哺乳動物である犬においても一定の抗腫瘍効果を示し、しかも安全性も高いようなので臨床への応用が早められると期待される。

岡山大学医歯薬総合研究科口腔外科(病態系) 奥井 達雄

スクレロスチンとDKK-1の二つの分子に同時に作用する特異的抗体は骨量増加と骨折治癒を促進する

A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair

Florio M, Gunasekaran K, Stolina M, Li X, Liu L, Tipton B, Salimi-Moosavi H, Asuncion FJ, Li C, Sun B, Tan HL, Zhang L, Han C-Y, Case R, Duguay AN, Grisanti M, Stevens J, Pretorius JK, Pacheco E, Jones H, Chen Q, Soriano BD, Wen J, Heron B, Jacobsen FW, Brisson E, Richards WG, Ke HZ, and Ominsky MS

Nature Communications 7 : 11505, 2016

© 2016 Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.

■背景・目的

骨細胞により分泌されるスクレロスチンは、古典的 Wnt シグナルを阻害することにより骨形成を抑制する。そのため、抗スクレロスチン抗体は骨形成を促進する骨粗鬆症治療薬の一つとして期待されている。しかし、DKK-1 (Dickkopf1) も古典的 Wnt シグナルの阻害因子として作用することが明らかとなっており、より強力に骨形成を誘導するためには両方の Wnt 阻害経路を抑制する必要がある。本研究ではスクレロスチンと DKK-1 に対する二重特異的抗体を作製し、骨形成および骨折治癒に対する効果を検討した。

■方法、結果

1. 卵巣摘出 (OVX) ラットに抗スクレロスチン抗体 (Scl-Ab) を投与すると、骨形成が促進し骨量が増加するとともに、骨組織における DKK-1 の発現も増加した。

2. OVX ラットに抗 DKK-1 抗体 (DKK1-Ab) を単独で投与しても骨量の有意な増加は認められなかった。しかし、Scl-Ab と DKK1-Ab を同時に投与すると、Scl-Ab 単独投与と比較して骨量、石灰化速度および骨強度が有意に増加した。

3. Scl-Ab と DKK1-Ab の同時投与は、ラット大腿骨骨折モデルにおいて、単独投与と比較して骨折治癒を促進した。

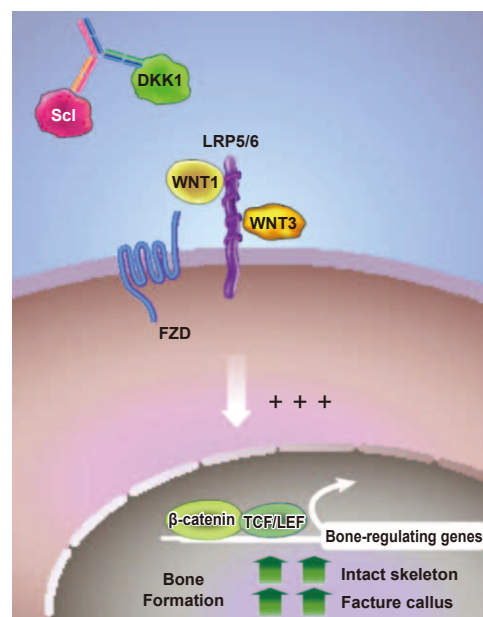
4. タンパク質工学を応用した Fab 領域の組み換えにより、1 分子でスクレロスチンと DKK-1 に特異性を示す二重特異的抗体 (Hetero-DS) を作製した (図参照)。

5. Hetero-DS のスクレロスチンおよび DKK-1 への結合力は Scl-Ab および DKK1-Ab と同程度であることが、AlphaScreen アッセイにより明らかとなった。

6. 10 週齢雄マウスに Hetero-DS を週 2 回 3 週間投与すると、DKK1-Ab 単独、Scl-Ab 単独に比較して海綿骨および皮質骨の骨量が有意に増加した。またその骨量増加作用は Dkk1-Ab と Scl-Ab の併用療法と同程度であった。この結果に一致して、Hetero-DS 投与は骨組織における Wnt シグナル標的遺伝子 (*Axin2*) ならびに骨形成遺伝子 (*Runx2*, *BGLAP*) の発現も増加させた。

7. ラット骨折モデルにおいて、Hetero-DS は Scl-Ab 単独投与と比較して有意に骨折治癒を促進した。

8. カニクイザルへの Hetero-DS の投与は、血中のオ



【図】本研究で開発されたスクレロスチンおよび DKK-1 の二重特異的抗体 (Hetero-DS) による骨量増加作用

Hetero-DS は、1 分子でスクレロスチンおよび DKK-1 を同時に阻害することにより Wnt シグナルを増強し、強力に骨形成を促進する。

ステオカルシン濃度を上昇させ、またその効果は Scl-Ab よりも強かった。一方、骨吸収マーカー (TRACP5b) に差は認められなかった。

■結論

1 つの抗体でスクレロスチンと DKK-1 の両方を阻害する二重特異的抗体は、抗スクレロスチン抗体および抗 DKK-1 抗体より強力な Wnt シグナル増強作用を有し、骨量増加ならびに骨折治癒を強く促進することが明らかとなった (図参照)。

■コメント

スクレロスチンと DKK-1 の二重特異的抗体を作製した発想と技術力の高さ、またカニクイザルを用いた検討は製薬企業 (Amgen) ならではの研究であり、称賛に値する。今後は古典的 Wnt シグナルの阻害作用をいかに骨組織特異的に発揮させるかが重要な課題になると思われる。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

性ステロイド欠乏骨量減少は腸内菌叢に依存しており，プロバイオティクスによって抑制される

Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics

Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, and Pacifici R

The Journal of Clinical Investigation 126 : 2049-2063, 2016

© 2016 American Society for Clinical Investigation

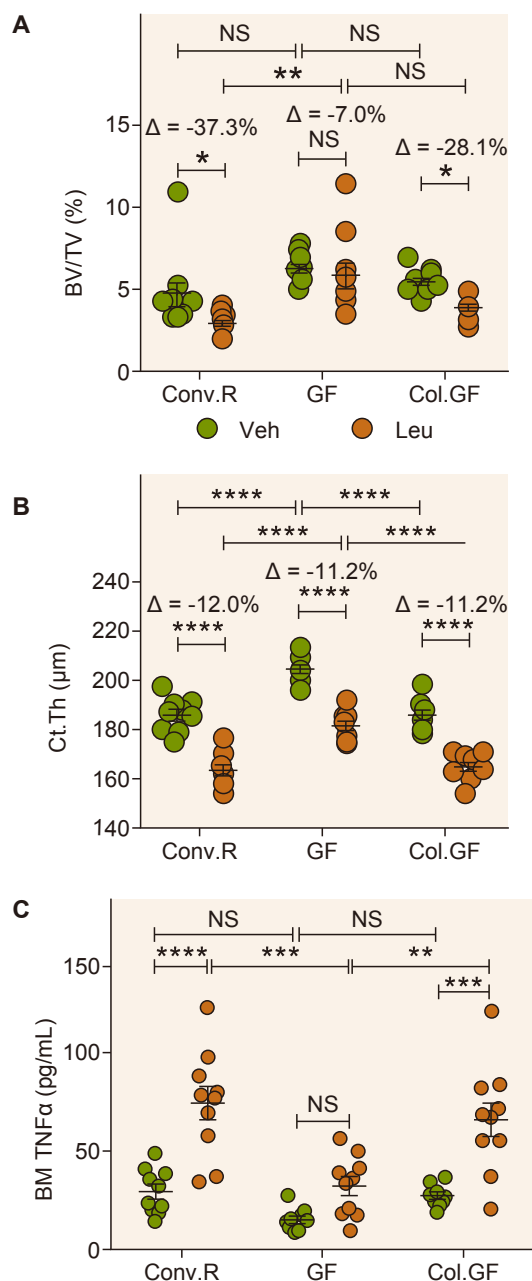
背景

腸内菌叢は宿主生体の様々なプロセスに関わっていることがわかってきており，骨恒常性にも影響することが報告されているが，その分子機序に関しては不明な点が多く残されていた。

方法と結果

本論文では腸内菌叢の性ステロイド欠乏誘導性骨量減少における役割を調べるため，通常飼育，無菌，4週齢まで無菌状態の後通常飼育マウスの腸内菌叢を投与した (Col.GF) 3群を使用した。また，著者らは無菌条件で卵巣摘出を行うことは困難であると考え，GnRHアゴニストのリュープロレリンの持続的な刺激による性ステロイド欠乏を上記3群のマウスに誘導した。コントロール投与群における海綿骨量に差はみられなかったが，リュープロレリン投与により通常マウスとCol.GFマウスでは有意な骨量の低下が観察された一方，無菌マウスでは変化がなかった (図A)。対照的に，皮質骨量と皮質骨厚に関しては，コントロール投与群の無菌マウスは通常マウスやCol.GFマウスと比べて上昇しており，リュープロレリン投与によってすべてのマウス群において低下した (図B)。また，破骨細胞数，血中CTX濃度はコントロール投与群で同程度であったが，リュープロレリン投与によって通常マウスやCol.GFマウスで観察される上昇が無菌マウスでは観察されなかった。さらに，骨芽細胞数，骨形成，血中オステオカルシン濃度は，コントロール投与群に差はみられなかったが，リュープロレリン投与によって，無菌マウスにおいて通常マウスやCol.GFマウスとくらべて有意な低下を示した。以上から，腸内菌叢は性ステロイド欠乏後の海綿骨の変化に影響を及ぼしていることが示唆された。

腸内菌叢の性ステロイド欠乏状態における骨髄サイトカイン発現に対する影響を調べたところ，通常マウスやCol.GFではリュープロレリンによって破骨細胞分化誘導性サイトカインであるTNF α やRANKL，IL-17Aの発現が上昇したが，無菌マウスではこれらの発現上昇は見られなかった (図C)。続いて，著者らは性ステロイド欠乏が腸管バリアを越える抗原量を上昇させることによって



【図】性ステロイド欠乏誘導性骨量減少における腸内菌叢の役割
A～D：通常マウス，無菌マウス，Col.GFマウスへのリュープロレリン投与によって誘導した性ステロイド欠乏状態における大腿骨海綿骨量(A)，皮質骨厚(B)，骨髄TNF α 量(C)，血中エンドトキシン量(D)。*P<0.05；**P<0.01；***P<0.001；****P<0.0001。

小腸での炎症増幅を誘導する可能性を検討した。タイトジャンクションに関わる分子の発現量がコントロール投与群の無菌マウスで低下しており、リユープロレリン投与は通常マウスやCol.GF マウスにおいてこれらの発現を低下させたが、無菌マウスでは変化しなかった。さらに、血中エンドトキシン量は無菌マウスでは検出できなかったが、リユープロレリン投与通常マウスやCol.GF マウスはコントロール投与群と比較して高い血中エンドトキシン量を示したことから(図D)、性ステロイド欠乏は腸管透過性を上昇させることが示された。

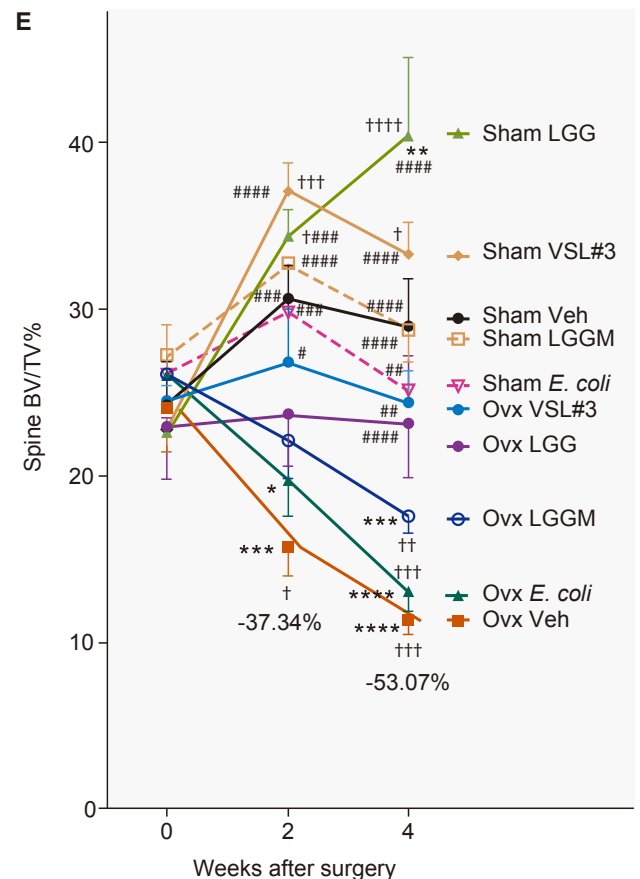
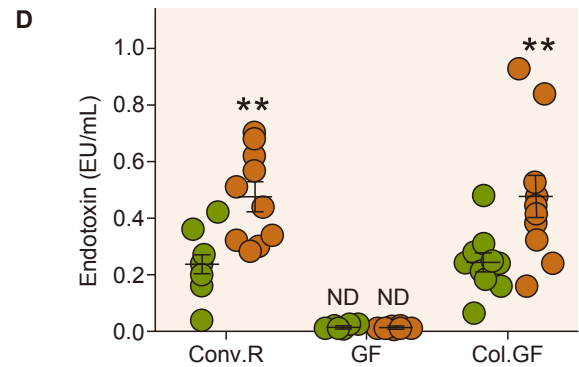
最後に、プロバイオティクスによる性ステロイド欠乏誘導性骨量低下に対する影響を調べるため、通常マウスにOVXを行い、経口投与によってラクトバチルス・ラムノサスGG (LGG) や、VSL#3 (8種の細菌からなる混合物)、コントロールとして大腸菌、上皮接着能を欠いたLGGの線毛変異株 (LGGM) を4週間に渡って投与した。偽手術群ではLGGやVSL#3により2・4週間後のそれぞれの時点において、著明な椎骨骨量の増加が観察された(図E)。OVX群では、LGGやVSL#3の投与でOVX誘導性骨量低下が完全に抑制された一方、大腸菌ではこの効果は確認されず、LGGM投与では部分的な骨量低下抑制効果にとどまっていた(図E)。コントロール、LGGM、大腸菌を投与されたマウスにおける血中CTX量がOVXにより増加した一方、LGGやVSL#3を投与された群ではこの増加が抑えられていた。血中オステオカルシン量はコントロール投与OVX群で増加していたが、LGGやVSL#3投与によってさらに上昇した一方、LGGMや大腸菌による効果は観察されなかった。LGGやVSL#3投与は偽手術マウスでのオステオカルシン量も増加させたことから、プロバイオティクスは性ステロイド欠乏に非依存的なアナボリックな効果があることも示唆された。さらに、LGGやVSL#3投与によってOVXマウスでの血中エンドトキシン量が低下し、タイトジャンクション分子発現を上昇させた。これらのバリア機能への効果と同様に、LGGやVSL#3投与によって、OVXによって誘導される小腸・骨髄の*Rankl*, *Tnf*, *Il17a* 発現上昇も抑制された。

結論

性ステロイド欠乏マウスにおいて腸内細菌叢や腸管の透過性亢進が炎症シグナルを活性化することで、骨量減少に関与する可能性が示唆された。

コメント

本論文から腸管バリア機能障害とサイトカイン誘導性炎症を抑制するプロバイオティクスが閉経後骨粗鬆症に対する治療応用への可能性があることが示されたが、腸内菌叢・炎症と骨の間接的な関係性しか示されておらず、



【図】 E: 偽手術、もしくはOVXマウスにLGG, VSL#3, LGGM, *E. coli*を投与した後の経時的な椎骨骨量の変化。†*P* < 0.05; ††*P* < 0.01; †††*P* < 0.001; ††††*P* < 0.0001 (手術前と比較)。**P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001; and *****P* < 0.0001 (偽手術コントロール投与群と比較)。††*P* < 0.05; †††*P* < 0.01; ††††*P* < 0.001; and †††††*P* < 0.0001 (OVXコントロール投与群と比較)。

詳細なメカニズム解明が必要であると考えられる。今後、ヒトにおけるプロバイオティクスと骨折リスクに関する臨床研究が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人, 中島 友紀

骨細胞においてBMP type IA受容体を介したBMPシグナルを抑制すると、SOST及びRANKLが抑制され、骨量、骨密度、力学的強度増加につながる

Targeted disruption of BMP signaling through type IA receptor (BMPRI1A) in osteocyte suppresses SOST and RANKL, leading to dramatic increase in bone mass, bone mineral density and mechanical strength

Kamiya N, Shuxian L, Yamaguchi R, Phipps M, Aruwajoye O, Adapala NS, Yuan H, Kim HKW, and Feng JQ

Bone 91 : 53-63, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

■背景

成人骨に含まれる細胞のうち、9割以上を占める骨細胞について、分子メカニズムは未だ不明な点が多い。

骨にはBMP2, BMP4, 及びこれらの受容体であるBMP type IA受容体(以下, BMPRI1A)が多く発現している。これまでconditional KO(以下, cKO)マウスを用い、骨芽細胞でのBMPシグナルは研究されてきた。骨芽細胞でBMPRI1Aを阻害すると、RANKL減少とともに破骨細胞形成が減少し骨量が増えることは知られており、BMPシグナルの意外な作用と考えられてきた。

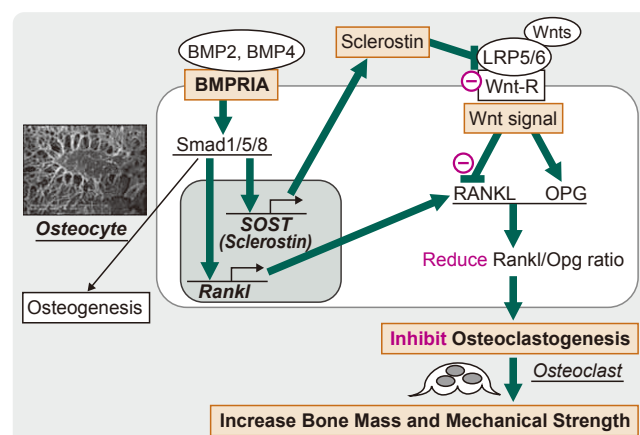
また骨芽細胞がRANKL/OPG比を調整し、破骨細胞を調整すると考えられてきたが、近年、骨細胞のRANKL産生の関与が注目されている。RANKL及びSOSTは、BMPシグナルの下流にある。

■方法と結果

Dmp-1 プロモーター下にある*BMPRI1A*を阻害するcKOマウス(*Dmp1Cre:Bmpr1a* *fx/fx*)を用い、骨形態を観察した。なお*BMPRI1A* KOマウスは、胎生致死となる。*BMPRI1A* cKOマウスでは、海綿骨、皮質骨ともに体積が増加した。12週齢マウスの大腿骨の組織学的検討では、破骨細胞が減少し、類骨は増加した。また、骨形成速度及び骨石灰化速度は減少しており、*BMPRI1A* cKOマウスでの骨形態変化は、骨芽細胞ではなく、骨細胞の機能低下によるものと考えられる。骨細胞は増加しているが、幼若で突起がなく分布にも異常が見られた。

そこで、SOST, RANKLに着目した。SOSTは骨細胞で多く発現し、Wnt共受容体LRPsアンタゴニストと考えられており、その欠損が骨量増加につながる。16週齢の*BMPRI1A* cKOマウスでは、血漿中のSOST及びRANKLの減少が見られた。mRNAもSOST, RANKLは減少、一方*Opg*は増加しており、RANKL/*Opg*比は増加した。

Wnt/ β -cateninシグナルは細胞増殖に必須だが、骨細胞での意義は知られていない。2週齢の*BMPRI1A* cKOマウスのmRNAでは、 β -catenin, 及びそのターゲットの*Tcf1*, *Tcf3*が増加した。組織学的検討も踏まえ、SOSTシグナルの減少、Wnt/ β -cateninシグナルの増強で、骨



【図】骨細胞におけるBMPRI1Aの機能をまとめた模式図

骨細胞でBMPシグナルは、SOST及びRANKLの発現を抑制し、Wnt/ β -catenin系を介して破骨細胞形成を抑制し、骨量増加につながる。

細胞が増加すると考えた。

Wnt/ β -cateninシグナルは、力学的負荷で増強するとされる。11週齢のマウス大腿骨の骨強度試験によると、剛性は変わらないものの、最大負荷、破断力などでは、*BMPRI1A* cKOマウスは強かった。

■結論

骨細胞でBMPRI1Aを介したBMPシグナルが減ると、SOST, RANKLの抑制を介し、破骨細胞の分化を抑制する(図)。またWntシグナルが増強し、骨リモデリングの抑止、骨量増加につながったと考える。骨細胞のBMPシグナリング抑制は、今後新たなターゲットとして注目される。

■コメント

骨芽細胞の一部が、骨基質に埋まり骨細胞に変わる。骨細胞の分子メカニズム及び機能の解明はこれからだ。著者らは、BMPRI1Aの骨細胞成熟への関与にも言及し、Wntシグナルとの一元的説明を試みている。発達段階の違いによる骨細胞の変化は、さらなる検討が必要と考えられる。

BMPRI1Aの阻害により、骨量、骨強度は増加した。骨細胞でのBMP2/4を抑制する溶解型BMPRI1Aは、新たな治療薬候補となる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 岡田 寛之

Keywords BMP type IA 受容体, 骨細胞, RANKL, SOST/sclerostin, Wnt/ β -catenin

[本文目次](#)

敗血症によって誘導される骨芽細胞欠失は免疫不全を引き起こす

Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency

Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, Akira S, Ikuta K, and Takayanagi H

Immunity 44 : 1434-1443, 2016

© 2016 Elsevier Inc.

■背景

骨構成細胞は骨髄において造血系細胞と微小環境を共有していることから、造血系細胞の恒常性に関与している可能性が示唆されてきたが、近年の研究において骨芽細胞は造血幹細胞の維持に重要ではないことがわかってきた。一方で、炎症などの免疫応答時における造血系細胞制御への骨芽細胞の役割に関しては未だ不明な点が多く残されていた。

■方法と結果

敗血症は重度の感染症に対する宿主の炎症性応答であり、持続するリンパ球減少は二次感染の原因と考えられているが、その原因は不明であった。著者らは、敗血症におけるリンパ球減少に対する骨微小環境の関与を調べるため、盲腸結紮穿孔により敗血症を誘導した。骨の変化を解析したところ、破骨細胞パラメーターには変化が見られなかった一方、5日以内に急速かつ激的な海綿骨量・骨芽細胞数・骨形成・類骨量の低下が観察された(図A～B)。造血系では、骨髄におけるミエロイド系共通前駆細胞が増加した一方、リンパ系共通前駆細胞(CLP)は減少し(図C)、これらによって好中球・マクロファージ数が増加し、B細胞やT細胞数は激的に減少した。また、TLRシグナル伝達が起らない *Myd88^{-/-} Ticam1^{-/-}* マウスにおいて盲腸結紮穿孔を行った場合でも、ミエロイド系細胞数の増加以外は同様に観察されたことから、敗血症モデルにおけるリンパ球系細胞減少はTLRシグナル非依存的な現象であることが示された。

さらに著者らは、IL-7の発現が敗血症モデルの骨髄において減少することを見出し、IL-7を投与することで敗血症モデルでのCLP細胞数減少が抑制されたことからIL-7の減少が敗血症でのリンパ球減少に関与すると考えた。一方で、*Il7^{-/-}* マウスではCLPが正常であるにも関わらずリンパ球減少を呈することから、IL-7はCLPよりも後期のリンパ球分化に関与するということが広く受け入れられている。著者らは、*Il7^{-/-}* マウスでは他のリンパ球誘導性因子によってCLP維持が代償されていると考え、骨芽細胞特異的誘導型IL-7欠損マウスを作製し

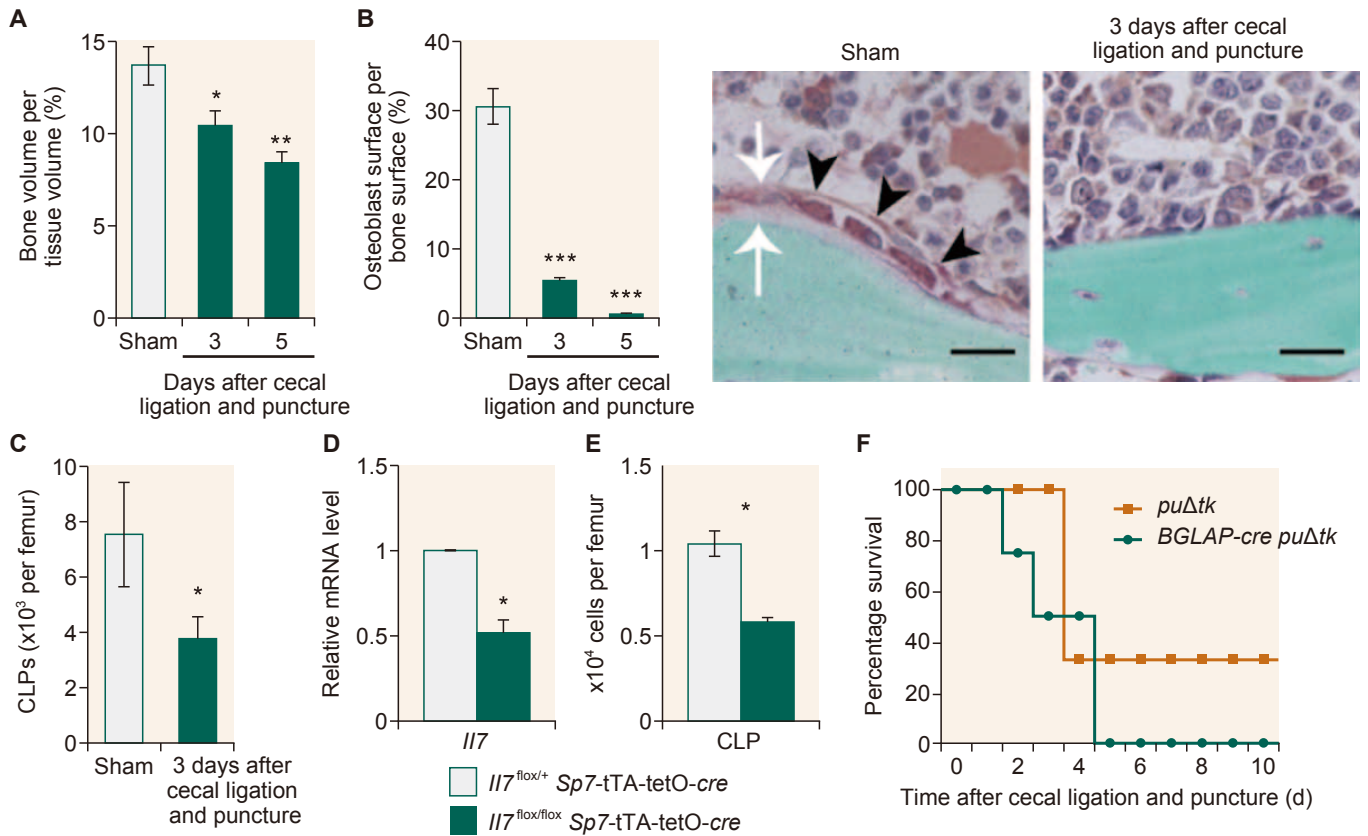
た。*Il7^{flax/flax} Sp7-tTA-tetO-cre* マウスに対して胎児期からドキシサイクリン投与し、6週齢で終了すると、骨髄におけるIL-7発現は顕著に低下し(図D)、それに伴ってCLP細胞数の低下(図E)と骨髄や脾臓のT・B細胞の頻度減少が引き起こされた。また、このCLP細胞数の減少は、*Il7^{flax/Δ} BGLAP-cre* マウスでも観察された。

次に、著者らは *Sp7-cre pu Δ tk* マウスにガンシクロビルを投与することで、CAR細胞には影響を与えず、効率よく骨芽細胞欠失を誘導するモデルを作製した。これらのマウスでは、海綿骨量や骨芽細胞面が有意に低下した一方、破骨細胞には影響がみられなかった。さらに、HSC細胞数は減少せずにCLP細胞数が減少し、それに伴って好中球やマクロファージには変化がなかったが、B細胞やT細胞の有意な減少をみとめた。一方、著者らは敗血症モデルマウスに対してPTH間欠投与を行うことで骨芽細胞数を増加させると、骨髄や末梢血でのT・B細胞数、骨芽細胞数や類骨面を上昇させることに成功した。PTH間欠投与により骨髄細胞での *Bglap* や *Il7* の発現は上昇するが、この現象が *Il7^{flax/Δ} BGLAP-cre* マウスでは見られなかったことから、PTH投与によって増加するIL-7発現は骨芽細胞由来であることを示唆している。また、骨芽細胞面当たりの *Il7* mRNA発現はPTH投与によって変化がなかったことから、PTH誘導性のIL-7発現上昇は主に骨芽細胞数の増加が原因であると考えられた。

著者らはさらに重度の腸管穿孔モデルにおける敗血症後の生存率を調べたところ、骨芽細胞を欠失させることで生存率が低下することも見出した(図F)。

■結論

敗血症発症後の免疫抑制は、全身性炎症によって引き起こされる骨芽細胞欠失によりIL-7が低下することでCLP細胞数が減少することが原因である可能性が示された。



【図】骨芽細胞によるIL-7を介したCLP制御

A～C：盲腸結紮穿孔によって急激な骨量低下(A)と、急激かつ激的な骨芽細胞の欠失(B),CLP細胞数減少(C)が誘導される。黒矢尻は骨芽細胞、白矢印ではさまれた領域は類骨。D～E：骨芽細胞特異的誘導型IL-7欠損マウスでは骨髄中の*Il7*発現が低下し(D),CLP細胞数が有意に低下する(E)。(F)敗血症発症時に骨芽細胞を欠失させると生存率が低下した。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.005$ 。

コメント

これまでに炎症状態で破骨細胞活性化を介した骨量減少に関する報告がなされてきたが、敗血症状態での非常に激的な骨芽細胞の欠失が誘導されるという興味深い知見が得られた。本研究はこれまでに未知であった骨髄におけるIL-7の早期リンパ球分化制御における機能を証明し、敗血症によって誘導されるリンパ球減少に対して骨芽細胞がその治療標的となりうることを示唆している。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人、中島 友紀

スクレロスチンの抑制により TNF 依存性の炎症性関節破壊が促進される

Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction

Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, Böttcher M, Cromme C, König U, Fennen M, Held A, Paruzel P, Hartmann C, Stratis A, Korb-Pap A, Kamradt T, Kramer I, van den Berg W, Kneissel M, Pap T, and Dankbar B

Science Translational Medicine 8 : 330ra35, 2016

© 2016 by the American Association for the Advancement of Science; all rights reserved.

■背景

スクレロスチン (Scl) は骨細胞が産生し、Wnt/ β -カテニン経路を阻害することで骨芽細胞分化を阻害することが知られており、閉経後骨粗鬆症に対する抗Scl抗体の臨床応用が実現しつつある。

■方法と結果

著者らは関節リウマチ (RA) の病態形成におけるSclの関与を調べるため、RA患者滑膜組織におけるScl発現を調べたところ、線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) がRA滑膜組織においてSclを強く発現することがわかった (図A～B)。また、Sclをコードする *Sost* 発現はRA由来FLSのTNF α 刺激によって誘導されることや、hTNFtgマウス関節のFLSで強いScl発現が検出されることが明らかになった (野生型マウスFLSは発現していなかった)。Scl発現上昇は他の炎症性関節炎モデルであるK/BxNモデルやグルコース-6-リン酸イソメラーゼ (G6PI) 誘導性関節炎マウスモデルの滑膜組織においても確認された。

著者らは次にScl欠損の炎症性骨破壊に対する影響を調べたところ、予期しなかったことに、*Sost*^{-/-}/hTNFtgマウスはhTNFtgマウスと比べ破骨細胞数の増加を伴った滑膜パニクス形成、関節破壊、骨破壊の悪化をみとめた (図C)。これらの現象は抗Scl中和抗体をhTNFtgにしても同様に誘導されたことから、SclはTNF α 誘導性マウス関節炎モデルに対して保護的な役割があることが示唆された。

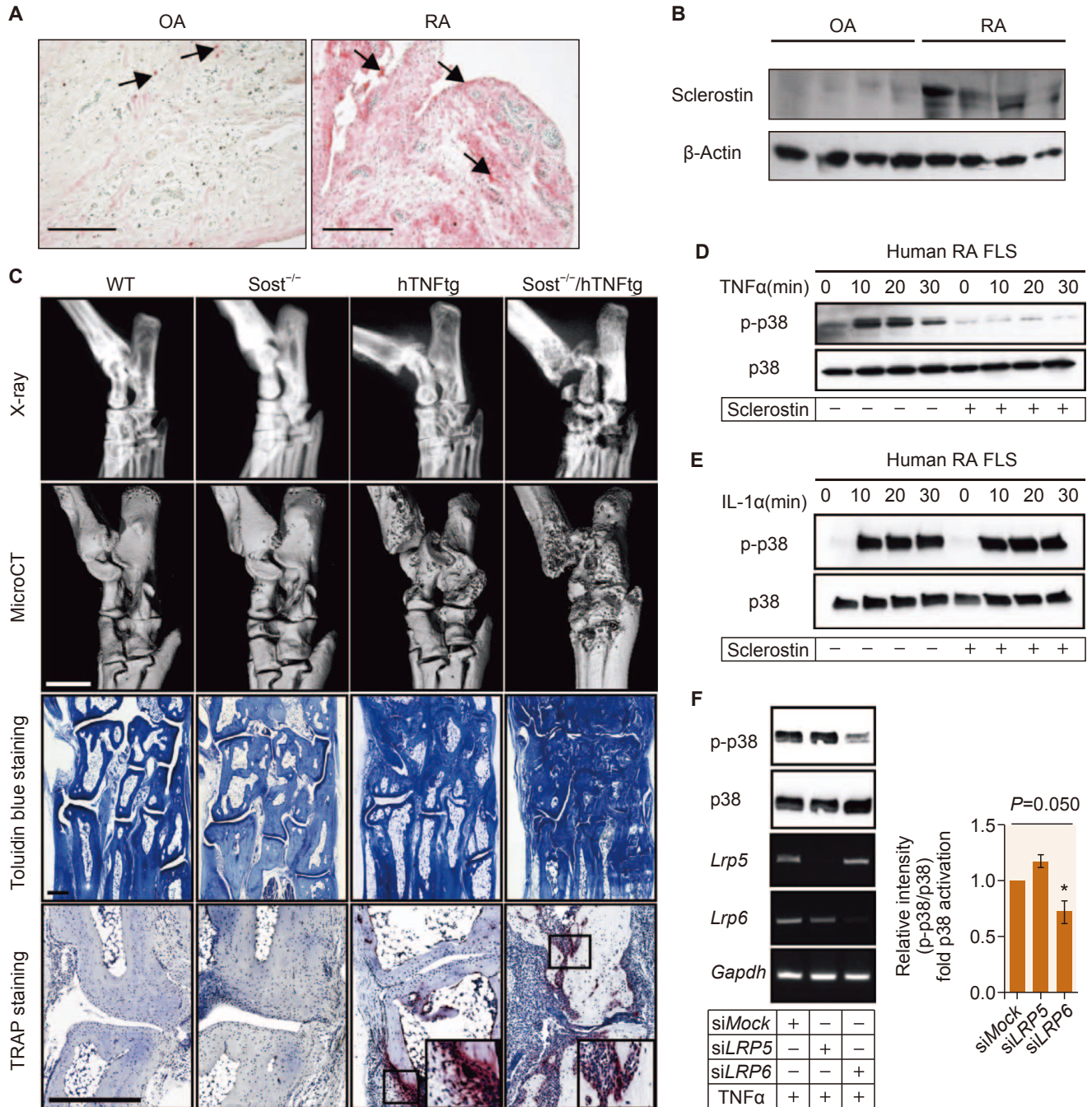
さらに、著者らはhTNFtgよりも病態形成に対するTNF α 依存度が低いG6PI誘導性関節炎モデルや、TNFRシグナル非依存的で主にIL-1によって関節炎が誘導される、K/BxNモデルにおけるSclの役割も検討した。抗Scl抗体の投与は、G6PI誘導性関節炎に対しては影響が観察されなかった。一方、K/BxNモデルではScl欠損はむしろ有益的で、K/BxN血清を投与された*Sost*^{-/-}マウスでは野生型マウスと比べて、関節破壊が抑制されていた。以上から、関節炎がTNF α によって起こった場合、Sclの阻害や欠損で病態がより悪化することを示唆している。

著者らはSclがWntシグナル以外に、RA発症に関わる他のシグナル伝達経路に影響を与える可能性を考え、関節炎で活性化することが知られているp38に対するSclの影響を調べた。Scl欠損はFLSや滑膜組織におけるTNF α によるp38活性化を促進し、逆にリコンビナントSclはFLSにおけるTNF α 誘導性p38とERK, NF κ B活性化を抑制した (図D)。一方、SclはFLSにおけるIL-1誘導性p38活性化を抑制しなかったことから (図E)、Sclによる抑制効果はTNFR依存性シグナル伝達経路に特異的である可能性が示唆された。加えて、SclはFLSにおけるTNF α 誘導性RANKL発現を抑制したが、RANKL刺激による破骨細胞分化には影響しなかったことから、Sclの破骨細胞分化と骨破壊に間接的に影響する可能性が示唆された。

著者らはさらにSclによるTNF α 誘導性p38活性化に対する抑制に関わる分子メカニズムを解析した。まず、SclはTNF α やTNFR1に直接的には結合せず、FLSにおけるTNFR1の内在化や切断には影響しないことを見出した。その一方で、Scl欠損により β -カテニンの核内移行が促進され、Wnt3a刺激誘導性 β -カテニン核内蓄積はリコンビナントSclにより抑制されることを見出した。そこで、古典的Wnt/ β -カテニン経路がSclによるp38抑制効果に関与するかどうかを調べるため、誘導性 β -カテニン欠損細胞を用いたが、Sclは β -カテニン非存在下でもFLSにおけるTNF α 誘導性p38活性化を阻害することがわかった。さらに、SclはLrp5/6のブロックを介してWntシグナルを抑制することが知られていることから、著者らはこれら共受容体のTNFシグナルに対する関与を検討した。siRNAによるノックダウンを用い、Lrp5ではなく、Lrp6発現を低下させるとTNF α 誘導性p38活性化が低下したことから (図F)、SclがLrp6と結合することにより、TNFR1とLrp6、もしくはそれらの下流シグナル経路での未だ解明されていない未知の相互作用が存在する可能性が示唆された。

■結論

SclはTNF α 依存性の関節破壊を抑制する。



【図】 SclによるTNF α 誘導性関節破壊の抑制

A：免疫染色によるRA患者滑膜組織における高いScl発現(矢はScl陽性細胞)。スケールバーは200 μ m。B：滑膜組織のウエスタンブロッティングによるScl発現比較。C：Scl欠損はhTNFtgマウスにおける関節炎や骨破壊を促進する。スケールバーは400 μ m。D～E：SclはFLSにおけるTNF α 誘導性p38活性化を抑制するが(D)、IL-1誘導性p38活性化には変化がない(E)。F：Lrp6のノックダウンによりTNF α 誘導性p38活性化が抑制される。

コメント

SclがどのようにTNF α シグナルを特異的に抑制しているのかなど、さらなる詳細な分子機構の解明が必要である。また、TNF α が関与する他の炎症性疾患に対するSclの寄与や、Scl阻害がこのような疾患にどのような影響を及ぼすのかを解明する必要があると考えられる。今

後、骨粗鬆症治療に抗Scl抗体が広く使われるようになった場合、炎症性疾患をモニターすることが重要であると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人, 中島 友紀

皮膚の慢性炎症はIL-17を介して骨芽細胞におけるWntシグナルを阻害し骨量を減少させる

Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts

Uluçkan Ö, Jimenez M, Karbach S, Jeschke A, Graña O, Keller J, Busse B, Croxford AL, Finzel S, Koenders M, van den Berg W, Schinke T, Amling M, Waisman A, Schett G, and Wagner EF

Science Translational Medicine 8 : 330ra37, 2016

© 2016 by the American Association for the Advancement of Science; all rights reserved.

背景

乾癬は皮膚の発赤や鱗屑を主徴とする慢性炎症性疾患である。皮膚にはT細胞の浸潤とIL-23/IL-17経路の活性化が認められる。乾癬の病型には皮膚病変だけでなく骨にも病変が現れるものがあるが、皮膚病変と骨病変を繋ぐメカニズムは不明である。

方法と結果

著者らは乾癬患者の血清IL-17A濃度が高いこと、IL-17A濃度と骨形成マーカーや骨量に負の相関があることを見出した。そこで、上皮細胞においてIL-17Aを過剰発現させることで皮膚炎を発症するマウス (*K14-IL17A^{ind}* マウス) を解析した。このマウスでは、椎骨および大腿骨において骨量および骨形成マーカーの低下を認め、皮膚におけるIL-17Aの過剰産生が骨の減少を誘導することを示した。

ケラチン5 (K5) 陽性細胞においてJunBを欠損するマウス (*JunB^{Δep}* マウス) においても慢性皮膚炎が誘導される。筆者らはこのマウスの皮膚でIL-17産生が亢進していることを見出した。*JunB^{Δep}* マウスの皮膚のCD4⁺T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、ILCは*in vitro*のPMA/ionomycin刺激によりIL-17を産生した。このマウスでも*K14-IL17A^{ind}* マウス同様、骨量と骨形成マーカーの低下を認めた(図)。

マウス骨髄細胞の骨芽細胞分化誘導系にIL-17Aを添加したところ、骨芽細胞分化や石灰化が抑制された。さらに、この抑制作用はWntシグナルの抑制によるものであることが明らかになった。

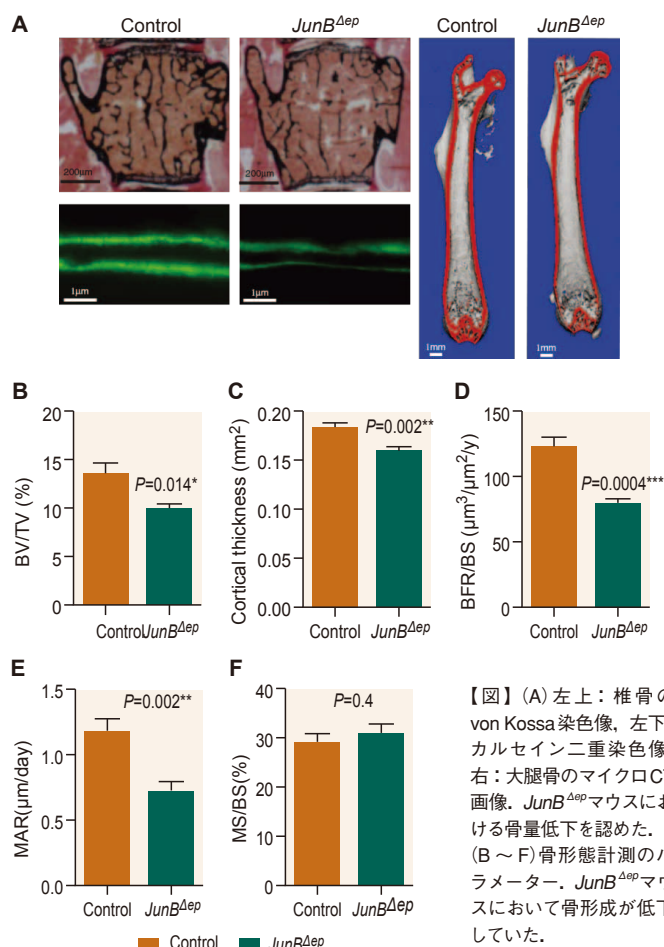
JunB^{Δep} マウスに抗IL-17A抗体を投与したところ、骨形成とWnt関連遺伝子の発現が回復した。

結論

乾癬様の皮膚炎モデルマウスにおいて、Wntシグナルが阻害されることにより骨形成が抑制され、骨量が減少することが明らかになった。

コメント

Imiquimodを塗布することにより乾癬様の皮膚炎を発症するマウスモデルにおいては $\gamma\delta$ T細胞がIL-17Aの主要な産生細胞であることが明らかになっている。本研究においては



【図】(A) 左上：椎骨のvon Kossa染色像，左下：カルセイン二重染色像，右：大腿骨のマイクロCT画像。*JunB^{Δep}*マウスにおける骨量低下を認めた。(B～F)骨形態計測のパラメーター。*JunB^{Δep}*マウスにおいて骨形成が低下していた。

リンパ球をPMA/ionomycinにより刺激した後にIL-17A産生を評価しており、生体内での実際のIL-17産生源は不明である。IL-17産生源については今後、さらなる検討が望まれる。

IL-17による骨形成制御については同時期に複数のグループから報告されているが、骨形成促進作用も報告されている (*Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2015, *Bone*, 2016, *Nat. Commun.*, 2016)。これらの研究では標的細胞や炎症状態が本論文とは異なるため、IL-17Aによる骨形成制御のアウトプットが異なると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀

筋線維のオステオカルシンシグナルは最適な運動能力獲得に必要十分である

Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise

Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei J, Galán-Díez M, Lacampagne A, Mitchell SJ, Mattison JA, Chen Y, Bacchetta J, Szulc P, Kitsis RN, de Cabo R, Friedman RA, Torsitano C, McGraw TE, Puchowicz M, Kurland I, and Karsenty G

Cell Metabolism 23 : 1078-1092, 2016

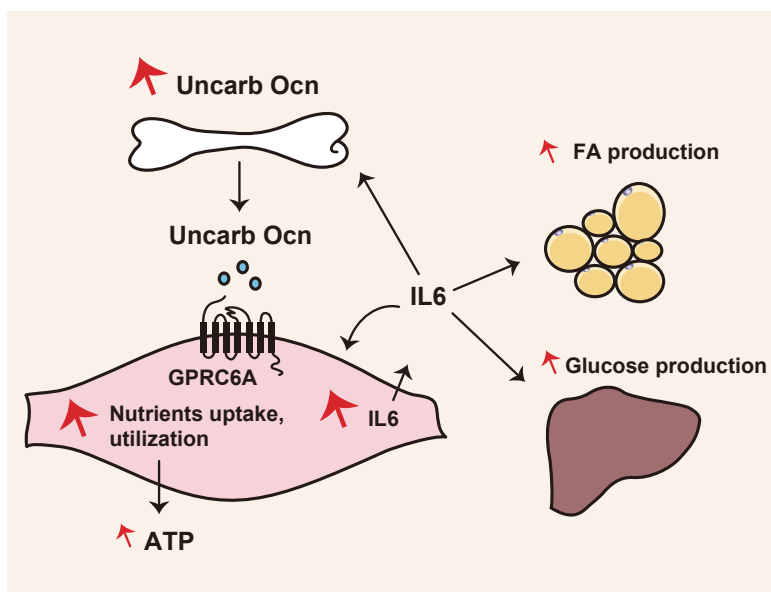
© 2016 Elsevier Inc.

■背景・目的

運動は脊椎動物の生存，健康の維持に重要であり，運動能力向上には筋線維へのグルコースや脂肪酸の取り込み増進とその異化が必要である。骨と筋肉とは近接し，運動量が低下すると骨量も同時に減少することから密接な機能的関係が示唆されるが，骨由来のホルモンが実質的に筋に作用し，安静時や運動時の筋機能を調節するかどうかは明らかではない。本研究では骨由来のオステオカルシン(OCN)が運動時筋機能に影響するかについて検討した。

■方法・結果

1. 血中OCNは有酸素運動をすると，マウスや若いヒト女性で上昇した。
2. 加齢に伴い，安静時血中OCNは雌雄問わずマウス，サル，ヒトで著しく低下し，骨形成も低下した。
- 3.トレッドミルを用いた持久力試験を行い，走行距離と走行時間で運動能力を評価した。加齢に伴い運動能力は低下し，運動による血中OCN濃度上昇も低下した。
4. OCNを投与すると加齢に伴う運動能力低下は回復した。
5. OCNノックアウト(KO)マウス ($OCN^{-/-}$)，ならびに骨芽細胞特異的OCN KOマウス ($OCN_{Osb}^{-/-}$) の運動能力は野生型(WT)に比べ低下しており，骨のOCNが運動能力獲得に重要であることが示唆された。
6. OCN受容体Gprc6aは骨格筋で高く発現しているが，Gprc6a筋特異的KOマウス ($Gprc6a_{Mck}^{-/-}$) は運動能力の低下を示した。またOCN投与で $OCN^{-/-}$ の運動能力は増加するが， $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ ではOCNを投与しても運動能力は増加しなかった。
7. 漸増運動中の間接熱量測定を行い有酸素運動能力と栄養素利用を評価した。コントロールマウスに比べ $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ は最大酸素摂取量の低下が見られ有酸素運動能力が低下していたが，呼吸交換比に差はなく運動に



【図】本研究のシェーマ

運動によって骨から分泌されるOCNは筋線維のグルコースおよび脂肪酸の取り込みや異化を促進し，運動に必要なATP供給を高める。また，運動によって筋肉はIL-6を分泌し，骨からのOCN産生を高めることで，筋線維にさらなるOCNシグナルを伝える。

利用した栄養素に違いはないと思われた。

8. 筋線維のグリコーゲン量および運動による分解量はコントロールに比べ $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ で低かった。WTマウスではOCN投与によって筋線維へのグルコースの取り込みや解糖系が亢進したが， $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ ではそのような亢進は認められなかった。また，運動によるAKTのリン酸化やTCAサイクルの中間産物の増加は $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ の筋肉では見られなかった。

9. $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ の筋肉ではAMPKやホルモン感受性リパーゼHSLのリン酸化が低く，筋肉への脂肪酸の取り込みや酸化も減少していた。また，OCN投与は筋線維の脂肪酸の取り込みや酸化を増加させた。

10. 運動後，コントロールマウスに比べ $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ マウスの筋肉のATP量は低下しており，OCNシグナルは運動に最適な筋活動に必要なATP産生を制御することが示唆された。

11. $Gprc6a_{Mck}^{-/-}$ および $Ocn^{-/-}$ ではコントロールマウスで見られる運動による血中IL-6濃度の上昇は見られなかった。また、運動による血中IL-6濃度上昇はオステオカルシン投与によってさらに増加した。一方、 $IL-6^{-/-}$ では運動に伴う骨吸収や血中オステオカルシンの上昇は抑制された。

■結論

本研究は骨から分泌されるOCNがグルコースおよび脂肪酸の筋線維での取り込み、あるいは異化作用を促進し、運動能力を高めることを明らかにした。また運動によって筋肉が産生するIL-6は骨からのOCN分泌を増加させ、運動能力獲得のポジティブループを担うことを示し(図)、OCN投与が加齢による運動能力の低下を回復させる可能性を提唱した。

■コメント■

OCNのホルモン作用として、筋における栄養素利用調節作用を初めて報告したユニークな研究である。しかしながら、ヒトの加齢性筋機能低下の治療としてOCNを用いるには、運動前後のOCNの血中基準値や適切な投与量の設定、骨疾患を含む全身既往の有無の影響など検討すべき問題が多々残されている。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

今回のUSA Hotlineでは11月8日の大統領選挙のことを触れずにおくわけにはいけないと思うので、本題を外れることにはなるが少しでも紙面を割かせて頂く。アメリカに住んで30年になるが、選挙前、中、後にこれほど多くの品格に欠ける話題、論争、事件を全米中に巻き起こした大統領選は例が無い。勝利したトランプ氏は現在各州を行脚してお礼の演説を行っているが、その演説の中でも相変わらず明確な根拠を示さないまま、国外に逃げた仕事をアメリカに戻す、不法入国者を追い出すなどOverpromisingを繰り返している。これらの公約は確かにトランプ氏に投票した貧しい白人のアメリカ人に耳ざわりは良いが、実行するとなると白人は賃金が高いのでアメリカの物価は一気に上昇し、今以上に生活が苦しくなることは明白である。多くの専門家はトランプ氏が実際に政権を担当し始めれば変わっていくだろうと期待半分で予測しているが、政権のキャビネットの人選を見ていると甘い予断は許されないように思える。

トランプ氏の公約の中でもう一つ重要なものとしてミドルクラスの税金を下げるというのがあり、この公約がトランプ氏の支持者を広げた理由の一つと思われる。この公約の是非を巡ってCNNで大論争が繰り広げられた際に、コメンテーターの一人が、アメリカのミドルクラスとは？とその定義を問いかけたことがあった。その時の答えに今回話題として取り上げるCostcoが登場した。前置きが随分と長くなったが、アメリカにおいて典型的なミドルクラスとは、週末にCostcoに家族で買い物に行き、夜には大画面のスクリーンでHBOの映画をみんなで見るのであつた人たちのことを指すというのである。日本にもCostcoが進出しており、一度は物見がてらにショッピングに行かれた経験のある方も多いと思うが、Costcoは現在業績が世界的に急激に伸びており、ウォルマートに迫る勢いのスーパーマーケットチェーンである。このようにCostcoがアメリカのミドルクラスの代名詞のように言われるまでに成長したのはそのビジネス展開の巧みさにある。以下にそのビジネスの秘密のいくつかを紹介したい。

1. Costcoで最も売れている商品はトイレットペーパーであり、2015年度の売り上げは400万ドルにも達した。Costcoはわざと人気のあるトイレットペーパーを店の一番奥深くに置き、顧客がトイレットペーパーの売場にたどり着くまでについ買ってしまうような品物を

並べて顧客の購買意欲をくすぐっている。

2. 通常のスーパーマーケットのように各列に置いてある商品を示す標識を掲げていないので、顧客はその列のすべての商品を見ながら目当ての商品を探さなければならない(もちろん人気のある商品は奥にある)。ただ、あまり多くの商品を置きすぎると探せなくて顧客があきらめてしまうので1店舗当たり4,000商品前後に絞っている。ちなみにウォルマートは100,000個の商品を並べている。

3. Costcoが成功した最大の理由は、従業員の賃金が高いことであろう。最低でも時給が\$13.50であり、プロモーションされれば最高で時給\$22.50にもなる。そのため従業員の仕事に対する意欲は極めて高く、接客態度もよく、1年以内でやめる従業員は5%以下である。その代わりに商品の飾りつけやショッピングバッグなどは提供していない。

4. Costcoは自社開発製品にはその発祥の地Kirkland, WAにちなんでKirklandというラベルを付けて販売し



ているが、ブランド製品より安価でしかも品質が高いことで知られている。特にワインは安く美味いことで有名である。

5. Costcoは一切宣伝をせず経費を節減し、製品開発と給料に回している。

6. 女性の方はお気付きかと思うが、Costcoが販売するダイヤモンド、時計などは超一流品を時価の半額以下で販売しており、特定の顧客を引き寄せている。

結局商売というのは古今東西を問わず、削るところは削り、しかし人件費などの長期的に見た場合に最も影響する部分には惜しみなくお金を注ぐという原則が大切であることがCostcoのビジネスの成功からうかがい知れる。ビジネスマンであるトランプ氏は大統領になってもこの原則のもとに政権を運営してくれるだろうか？

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学教授 米田 俊之

Bone & Joint Research Update No.61 : PDF magazine
2016 年 12 月 16 日版

制作・発行 国際医学出版株式会社
IMP@imp-kokusaiigaku.com
<http://www.imp-kokusaiigaku.com/>

impepdf-bjru003

[本文目次](#)