

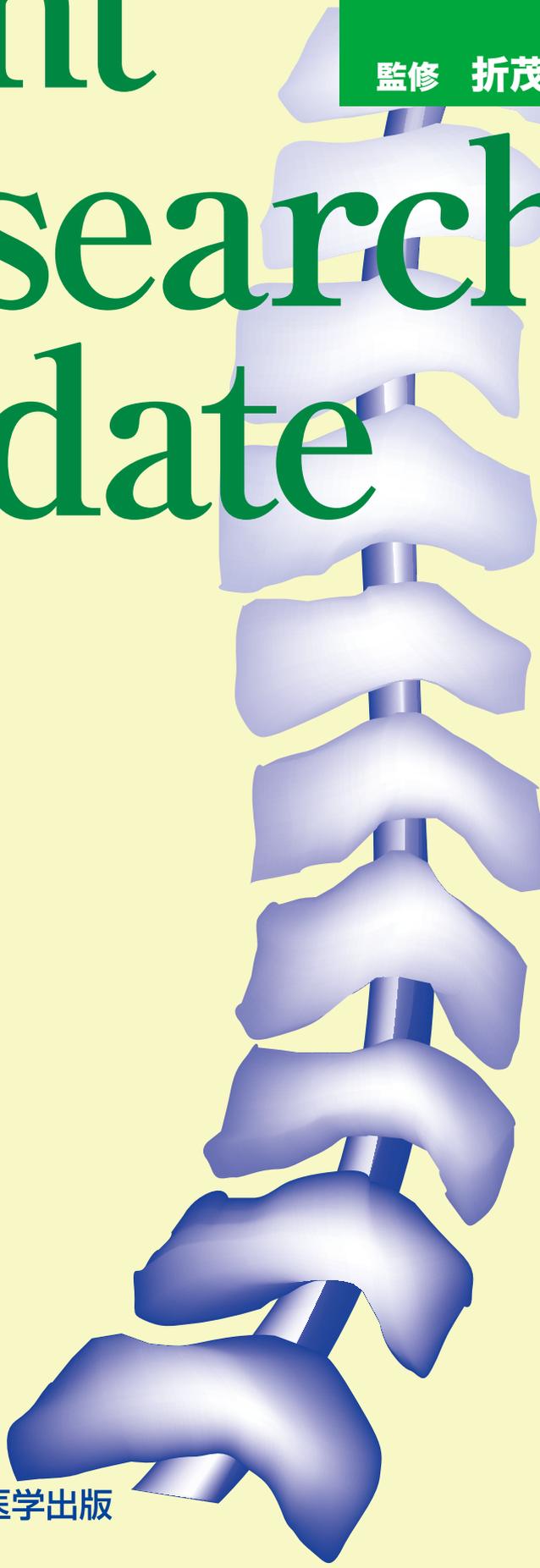
序 文

本文目次

# Bone & Joint Research Update

No. 62  
April  
2017

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8月～11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

近年、骨・軟骨代謝領域における研究の進展は目覚ましく、特に骨細胞（オステオサイト）を中心とした骨と他臓器の連関については様々な新しい知見が報告され、骨代謝研究は骨という単一の臓器の動態のみならず、骨を含む多臓器間ネットワークの研究へと広がりを見せています。一方、超高齢社会を迎え医療上の重要な課題として、関節疾患はもちろんのことですが、骨粗鬆症に起因する骨折の予防が挙げられています。そして本疾患を全身の代謝異常に基づく骨病変と捉え、臓器ネットワークの観点から骨粗鬆症の診断と治療を考慮することの重要性が骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版でも強調されています。

本誌は骨ミネラル・軟骨代謝領域の基礎、臨床研究の最新の注目論文を紹介するものであります。骨ミネラル代謝、軟骨代謝、骨粗鬆症、関節リウマチ領域を専門のひとつとする臨床医は、最新の基礎研究結果を臨床医の目線で検証し、臨床応用へと導く責務があると考えます。また基礎系に身を置く先生方も臨床研究論文がヒントになって、研究課題のひとつとして取り入れることもよくあると思います。

前置きが長くなりましたが、このような見地から最新のデータベースから抽出した論文の中より選択された合計約60編の骨ミネラル・軟骨代謝領域の基礎、臨床研究の最新の注目論文について、各委員が内容を紹介し、監修、顧問の先生のご意見を伺いながら半分に絞り込む作業をしました。今回もその過程を経て、30編を掲載論文（臨床的研究16編、基礎的研究14編）として選択しました。昨年からは、PDF版マガジンとして電子媒体での展開が開始されました。論文解説やコメントの記載分量に多少融通ができるようになったこと、また一部の論文の紹介ではより多くの図表を引用することが可能になったことより、今回も理解しやすいものとなっているのではと願っています。以上、本号も臨床・基礎の研究者ならびに医療従事者のお役に立つことを期待しています。

2017年4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

- 特発性副甲状腺機能低下症患者における椎体骨折と骨密度に関する長期観察研究 ————— 1
- 長期の糖尿病罹病期間は骨折リスク評価に対し多大な影響を与える：Manitoba BMD コホート研究 ————— 2
- スクレオスチン血清濃度の高値とビタミンD不足は血液透析患者の椎体骨折と強い関連がある：症例対照研究 ————— 3
- 間欠的硝酸塩使用と大腿骨近位部骨折リスク ————— 4
- 女性における利尿薬の使用と椎体骨折の関連 ————— 6

### B 診断

- 非定型大腿骨骨折におけるレントゲンの特徴の感度と特異度 ————— 7
- 限局性の骨粗鬆症は股関節骨折において重大な役割を果たす ————— 8

### C 治療

- 男性低骨量者における、12ヵ月間のレジスタンス運動または跳躍運動による血清スクレオスチン濃度の減少効果 ————— 10
- 閉経後骨粗鬆症に対するロモソズマブの効果 ————— 11
- デノスマブとテリパラチドの併用療法における骨代謝マーカーと骨密度変化の関連 ————— 12
- デノスマブ中止後の重症リバウンド関連椎体骨折：9症例の報告 ————— 14
- 経口投与で副甲状腺機能低下症の治療に有効な低分子1型PTH受容体アゴニストの同定 ————— 16

### D リウマチの臨床

- 抗シトルリン化ペプチド抗体とリウマトイド因子は、関節リウマチ患者において、異なる死因での死亡率増加と関連する ～欧州の3つのコホートの縦断研究より～ ————— 18
- 関節リウマチにおけるセルトリズマブペゴルとアダリムマブの直接比較：無作為化EXXELERATE試験からの2年間の有効性と安全性の結果 ————— 19
- 関節リウマチ患者における疾患修飾性抗リウマチ薬、スタチンと糖尿病リスク ————— 21
- T細胞サブセット：免疫学的バイオマーカーはACPA陽性の症例において臨床的関節炎の進行を予測する ————— 22

## II 基礎的研究

### A 骨芽細胞と骨・軟骨形成, 骨基質蛋白

- 腸内微生物叢は宿主のIGF-1産生を高めることにより骨の形成と成長を促進する —————23
- 骨細胞特異的IGF-1欠損マウスでは骨折治癒が促進する —————25
- インプラントに含有されたマグネシウムは末梢神経によるCGRP産生を誘導しラット骨折治癒を促進する —————26
- 抗スクレロチン抗体投与により骨ライニン細胞は活動性の骨芽細胞へと転換される —————28
- 細胞死の可視化により, マウス発達期の骨形成にAtg9a依存性ネクロシスが関与することが明らかとなった —————29

### B 破骨細胞と骨吸収

- 破骨細胞の活動性によるpH変化のリアルタイム生体イメージング —————30
- 骨細胞のRANKLは, エストロゲン欠乏によるB細胞の増加と骨量低下に必須である —————32
- マウスでは選択的セロトニン再取り込み阻害薬は末梢での抗骨吸収作用を中枢性に無効化することにより骨量減少を引き起こす —————34

### C ホルモンとサイトカイン

- SIKは副甲状腺ホルモンに対する骨細胞の応答性を制御する —————36
- GDF11は破骨細胞分化を促進し, 骨芽細胞分化を抑制して骨量を低下させる —————38
- 骨形成不全症マウスにおいて母体のマイオスタチンレベルの減少は, 子供の生後の骨強度を規定する —————40
- インターロイキン26は, nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1およびnuclear factor  $\kappa$ B活性のダウンレギュレーションを介してreceptor activator of nuclear factor  $\kappa$ Bリガンド誘導性の破骨細胞形成を抑制する —————42

### D 炎症・免疫と骨

- リウマチ性関節炎モデルマウスにおいて, 自己免疫性関節炎が関節周囲の骨量, 骨質を低下させる —————43
- 炎症誘発性遺伝子発現の主要制御因子であるトリステトラプロリンをターゲットにした炎症性関節炎の治療 —————45

U.S.A. Hotline 最高権力に2番目に近い女性, Kellyanne Conway —————46

# 特発性副甲状腺機能低下症患者における椎体骨折と骨密度に関する長期観察研究

## Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long term follow-up

Chawla H, Saha S, Kandaswamy D, Sharma R, Sreenivas V, and Goswami R

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism  
 First Online: November 04, 2016. DOI: 10.1210/jc.2016-3292  
 © 2016 by the Endocrine Society

### 背景

特発性副甲状腺機能低下症患者では、骨密度は健常人に比して上昇していることが知られている。一方、特発性副甲状腺機能低下症患者では、副甲状腺ホルモンの欠乏、低カルシウム血症による痙攣および抗痙攣薬による治療などの要因により、健常人に比較して高率に椎体骨折が発生することも報告されている。しかし現在まで、副甲状腺機能低下症患者における椎体骨折の発症を詳細に検討した報告は乏しい。そこで今回筆者らは、特発性副甲状腺機能低下症患者的のコホートを用いて、椎体骨折の発症と骨密度の変化について長期間の観察研究を行った。

### 研究デザイン

2014年から2016年までの間に、インドのデリーの病院に入院した104例の特発性副甲状腺機能低下症患者と、64例の健常人を対象とした。特発性副甲状腺機能低下症の診断は、テタニー、痙攣、頭蓋内石灰化、白内障、低カルシウム血症、高リン血症、腎機能正常、血清 intact parathyroid hormone (iPTH) 値などに基づいて行った。続発性副甲状腺機能低下症患者は、対象に含まれていない。全ての患者は、カルシウム製剤および活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤による治療を受けていた。椎体骨折は、胸椎および腰椎について専用のソフトウェアを用いて定量的椎体形態計測を行うことにより評価した。骨密度はdual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法を用いて、腰椎・大腿骨近位部・前腕で評価した。10年間の観察期間中、27例の骨密度変化を観察し得た。

### 結果

椎体骨折は、特発性副甲状腺機能低下症患者において18.3%に認められ、健常人の4.7%に比較して有意に多かった(オッズ比4.54, 95%信頼区間1.28~16.04)(表)。特発性副甲状腺機能低下症患者の椎体骨折に関連する要因としては、長期間の抗痙攣薬の使用と閉経が有意であった(P<0.05)。使用されていた抗痙攣薬の種類は様々で、

【表】特発性副甲状腺機能低下症患者および対照健常人の臨床情報、骨密度、椎体骨折の発症率

Parameters	IH (n = 104)	Controls (n = 64)	P	P*
Age (years)	37.2 ± 1.45	37.53 ± 1.59	0.90	-
M:F (n)	56 : 48	39 : 25	0.37	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 ± 4.63	25.9 ± 4.27	<0.01	-
Serum calcium (mg/dL)	7.0 ± 1.31	9.1 ± 0.39	<0.001	-
Serum inorganic phosphorus (mg/dL)	5.5 ± 1.15	3.7 ± 0.74	<0.001	-
Serum alkaline phosphatase (IU/L)	214.2 ± 78.43	206.2 ± 62.0	0.49	-
Serum iPTH (pg/mL)	8.2 ± 8.13	63.8 ± 26.11	<0.001	-
Median (IQR)	5.5 (3.1-11.1)	56.8 (43.5-86)		
Serum 25(OH) D (ng/mL)	33.9 ± 19.76	10.7 ± 6.7	<0.001	-
<b>BMD (gm/cm<sup>2</sup>)</b>				
L1-L4 AP spine	1.183 ± 0.206	0.974 ± 0.122	<0.001	<0.001
Femoral neck	0.893 ± 0.174	0.790 ± 0.123	<0.001	<0.001
Trochanter	0.734 ± 0.123	0.667 ± 0.089	<0.001	<0.001
Total hip	1.005 ± 0.151	0.925 ± 0.121	<0.001	<0.001
Ultra distal forearm	0.421 ± 0.072	0.441 ± 0.071	0.08	0.30
Mid forearm	0.593 ± 0.083	0.619 ± 0.072	0.04	0.08
Proximal forearm	0.717 ± 0.089	0.722 ± 0.091	0.71	0.93
Total forearm	0.565 ± 0.132	0.594 ± 0.070	0.10	0.20
History of fractures at any site in the past (n, %)	17 (18.3%)	5 (7.8%)	0.11	-
Vertebral fractures				-
At least one vertebra (n, %)	19 (18.3%)	3 (4.7%)	0.01	-
Multiple vertebrae (n, %)	11 (10.6%)	0 (0%)	<0.01	-

\*は年齢、性別、BMIによる補正後のP値を示す。

フェニトインが25%、バルプロ酸が36.7%、カルバマゼピンが20%、レベチラセタムが18.3%、フェノバルビタールが3.3%であり、それぞれ単剤ないし併用で使用されていた。平均骨密度は、特発性副甲状腺機能低下症患者では健常人に比して、腰椎で21.4%、大腿骨近位部で8.6%有意に高値であった(P<0.001)(表)。骨密度は観察期間中、腰椎、大腿骨近位部、前腕の全てにおいて有意に上昇した。腰椎骨密度の変化は、血清リン濃度および血清カルシウム/リン比と有意な相関関係を示した(P=0.04, P=0.03)。

### 結語

特発性副甲状腺機能低下症患者では、骨密度の上昇にも関わらず、特に閉経後女性および抗痙攣薬による治療患者で椎体骨折が多いことが明らかとなった。

### コメント

副甲状腺機能低下症患者において、良好な血清カルシウム濃度のコントロールを行い、可能な限り抗痙攣薬の使用を避けることが、骨折予防に重要であることが示唆された。現在本邦では、PTH(1-84)による副甲状腺ホルモンの補充療法は保険収載されていない。今後本薬剤が使用可能となれば、副甲状腺機能低下症患者の骨折予防に寄与できる可能性がある。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 高士 祐一

# 長期の糖尿病罹病期間は骨折リスク評価に対し多大な影響を与える：Manitoba BMD コホート研究

## Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: The Manitoba BMD cohort

Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, Morin SN, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, and Kanis JA

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 : 4489-4496, 2016

© 2016 by the Endocrine Society

### ■研究目的

2型糖尿病患者では、世界保健機関（WHO）が開発した骨折リスク評価法（FRAX: Fracture Risk Assessment）による予測値よりも主要骨折や大腿骨近位部骨折リスクが高い。本研究では糖尿病罹病期間が骨折リスク評価に与える影響を検討した。

### ■方法

カナダのマニトバ州で行われたコホート研究のデータベースと関連づけられたDXA法による骨密度測定に登録者リストを用いて、40歳以上か、1996年～2013年の間に医療保険給付により骨密度測定が実施された年齢よりも10歳以上若年で骨密度検査を受けた女性を対象とした。7年以上にわたり主要部位や大腿骨近位部の新規骨折発生を検討した。Cox比例ハザードモデルを、FRAX単独で調整したFRAX調整済みモデルと、前記に併存疾患、転倒、骨粗鬆症治療歴やインスリン治療歴で調整した完全調整済みモデルを用いて検討した。

### ■結果

49,098名の非糖尿病女性と8,840名の糖尿病女性（罹病期間10年超31.4%；5～10年20.1%；5年未満23.7%；新規糖尿病発症24.8%）を対象とした。FRAX調整モデルでは10年超の病歴のみが主要骨折のリスク増加と有意に関連し〔ハザード比（HR）1.47（95%信頼区間1.30～1.66）〕、完全調整モデルにおいても同様であった〔HR 1.34（1.17～1.54）〕。大腿骨近位部骨折では、対照的にどの罹病期間群においても罹病期間依存的に骨折に対するHRの増

加が見られた〔（例）FRAX調整モデル：罹病期間10年超のHR 2.10（1.71～2.59）vs. 新規糖尿病発症のHR 1.32（1.03～1.69）〕（表）。一方、FRAXそのものは、10年超の糖尿病罹病期間群において、主要部位および大腿骨近位部の新規骨折発生リスクを有意に過小評価していた〔FRAXによる予測値に対する観測値の較正比：主要骨折1.24（1.08～1.39）；大腿骨近位部骨折1.93（1.50～2.35）〕。

### ■結語

糖尿病は、10年を超える罹病期間のある女性においてFRAXとは独立した主要骨折のリスク因子であり、罹病期間にかかわらず大腿骨近位部骨折リスクが増加する。10年超の罹病者は、とりわけ骨折リスクが高い者達であるが、FRAX単独ではこの上昇したリスクを過小評価してしまう。

### ■コメント

糖尿病の罹病期間が、骨密度やFRAXの構成因子を含む多因子調整後において骨折リスク、とりわけ大腿骨近位部骨折と有意に関連することを示した報告である。糖尿病の有無等の採用基準が研究毎に多様であり、同様な目的の既報間でも結果は一貫していないが、長期罹患者で骨折リスクが高いことに異論はないと思われる。一方、本報を含め、FRAXによる2型糖尿病患者に対する骨折リスク評価は、観測値よりも過小評価になるとの結果は一貫しており、FRAXを誤適用しないことは重要である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

【表】 FRAX単独およびFRAXを含む多因子による完全調整後<sup>a</sup>における糖尿病罹病期間と新規骨折との関連<sup>b</sup>

	n	Major Osteoporotic Fractures		Hip Fractures	
		FRAX-Adjusted HR (95% CI)	Fully Adjusted HR (95% CI)	FRAX-Adjusted HR (95% CI)	Fully Adjusted HR (95% CI)
No diabetes	49 098	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
New onset	2190	1.02 (0.89–1.17)	0.99 (0.86–1.14)	<b>1.32 (1.03–1.69)</b>	<b>1.30 (1.01–1.65)</b>
<5 y	2098	1.13 (0.98–1.32)	1.07 (0.92–1.25)	<b>1.59 (1.23–2.06)</b>	<b>1.54 (1.19–1.99)</b>
5–10 y	1776	1.16 (0.99–1.37)	1.10 (0.93–1.29)	<b>1.61 (1.21–2.13)</b>	<b>1.55 (1.17–2.06)</b>
>10 y	2776	<b>1.47 (1.30–1.66)</b>	<b>1.34 (1.17–1.54)</b>	<b>2.10 (1.71–2.59)</b>	<b>1.94 (1.54–2.44)</b>

<sup>a</sup>骨密度を用いて算出したFRAXスコア値、併存疾患の影響、転倒、骨粗鬆症治療薬の処方歴、およびインスリン治療歴による完全調整済みモデル。

<sup>b</sup>P < 0.05の有意なハザード比を有するものを太字で現す。

# スクレロスチン血清濃度の高値とビタミンD不足は血液透析患者の椎体骨折と強い関連がある：症例対照研究

## Higher serum sclerostin levels and insufficiency of vitamin D are strongly associated with vertebral fractures in hemodialysis patients: a case control study

Atteritano M, Di Mauro E, Canale V, Bruzzese AM, Ricciardi CA, Cernaro V, Lacquaniti A, Buemi M, and Santoro D

*Osteoporosis International*

First Online: 28 September 2016. DOI: 10.1007/s00198-016-3770-9

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

### ■ 背景

脆弱性骨折は血液透析患者で頻繁に生じる。本研究の目的は、血液透析患者における椎体骨折の頻度を調査し、スクレロスチン血清濃度との関連を分析することである。

### ■ 方法と結果

92人の血液透析患者と年齢性別をマッチさせた100人の健常人で検討した。骨密度は利き足と反対側の踵において超音波法で測定し、骨代謝マーカーとしてオステオカルシン、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド、スクレロスチンの血清濃度を測定した。全員の胸椎・腰椎のX線撮影から既存椎体骨折を判定した。

血液透析患者における踵部の骨超音波パラメーターは、健常人に比し有意に低値を示した。血液透析患者の骨代謝マーカー、血清の副甲状腺ホルモン濃度は有意に高値で、一方25(OH)D<sub>3</sub>濃度は有意に低値であった。1つないし複数の高度から中等度の椎体骨折が38人の血液透析患者で認められたが、健常人で椎体骨折が認められたのは10人にすぎなかった。透析患者群において椎体骨折の有無による比較では、椎体骨折を有する患者のスクレロスチン血清濃度は、椎体骨折を有しない患者に比して有意に高値であり、一方25(OH)D<sub>3</sub>血清濃度は有意に低値であった(表)。多変量解析により複数の共変量で調整したところ、スクレロスチン血清濃度は血液透析患者における椎体骨折リスクの増加と有意に関連することが示された。

### ■ 結論

本研究結果から、血液透析患者における椎体骨折は高頻度に認められ、スクレロスチン血清濃度の上昇と関連することが示された。以上から、スクレロスチン血清濃度は透析患者の骨脆弱性を反映すると考えられる。

【表】血液透析患者における臨床的、生化学的および骨超音波法のパラメーターの既存椎体骨折に基づく群間比較

Parameter	VFX (n = 38)	No-VFX (n = 54)
Age (years)	71.68 ± 10.78	65.24 ± 15.63
Duration of dialysis (months)	60.84 ± 32.33	62.24 ± 36.91
Stiffness index (SI) (%)	60.38 ± 12.13**	70.20 ± 8.25
T score (SD)	-4.10 ± 0.75**	-3.00 ± 0.70
Z score (SD)	-3.20 ± 0.70**	-2.10 ± 0.60
Osteocalcin (pg/ml)	158.00 (87.72–323.00)	157.50 (86.2–258.00)
C-terminal telopeptide (ng/ml)	1.86 (1.29–3.28)	2.41 (2.02–3.61)
Parathyroid hormone level (pg/dl)	150.00 (87.1–418)	204.00 (103–45.5)
25-Hydroxivitamin D3 (ng/ml)	16.6 (13.07–24.55)*	21.00 (13.5–39.8)
Calcium (mg/dl)	8.77 ± 0.85	8.73 ± 1.04
Phosphate (mg/dl)	4.11 ± 1.25	4.30 ± 1.30
Sclerostin (ng/ml)	1.72 ± 0.41***	0.79 ± 0.31
Kauppila index	9.66 ± 4.35	8.46 ± 5.83
Severe AAC, n (%)	13 (34)	14 (26)

VFX:椎体骨折を有する患者, No-VFX:椎体骨折を有しない患者, Severe AAC:Kauppila score>6の患者, 結果は平均±標準偏差または中央値(四分位範囲)で表示した。

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001

### ■ コメント

骨細胞から分泌されるスクレロスチンは、骨芽細胞に作用し、Wnt/βカテニン経路を阻害することにより骨形成を抑制する。閉経後女性における血中濃度が骨脆弱性と関連すると報告されており、新たな骨代謝マーカー候補として注目を浴びつつある。また、スクレロスチンの中和抗体は骨量や骨強度の増加をもたらすため、新規治療薬として期待されている。本研究から透析患者のスクレロスチン血中濃度は骨折予測に有用である可能性が示されたが、横断検討であること、検討に用いている骨代謝マーカーが腎蓄積性であることから、スクレロスチンの有用性や優位性については今後さらに検討する必要があるだろう。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

# 間欠的硝酸塩使用と大腿骨近位部骨折リスク

## Intermittent Nitrate Use and Risk of Hip Fracture

Misra D, Peloquin C, Kiel DP, Neogi T, Lu N, and Zhang Y

*The American Journal of Medicine*

A Published online: October 6, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.09.006>

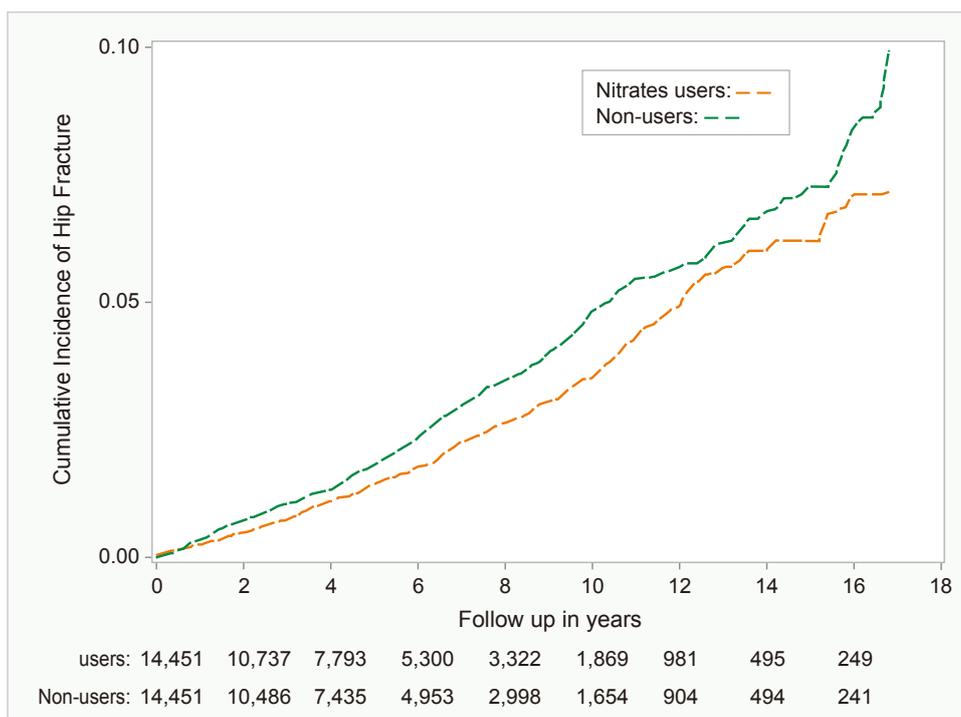
© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved

### ■背景・目的

硝酸塩（ニトログリセリン，一硝酸イソソルビド，二硝酸イソソルビド）は一酸化窒素（nitric oxide, NO）を供給して血管拡張作用を有することから，狭心症治療に用いられる。また，硝酸塩は骨リモデリングや骨密度に対しても有効性があると報告されている。硝酸塩は短時間作用型，長時間作用型，錠剤，スプレー，貼付剤など多くの異なる形態があり，長時間作用型ではタキフィラシーが起こることから短時間作用型が望ましいと考えられている。しかしながら，これまでに短時間作用型硝酸塩の骨折リスクへの影響については不明である。本論文では，虚血性心疾患をもつ高齢者を対象とした大規模コホート研究において，短時間作用型硝酸塩の使用（間欠的使用）の大腿骨近位部骨折リスクに与える影響について検討を行った。

### ■方法

英国のプライマリケア電子データベースである THIN (The Health Improvement Network) は477のプライマリケア医院を通院中の730万人の患者の健康データを匿名化して集積しており，診断，検査，処方などの情報が自動的に記録される。THINは硝酸塩や骨折の情報も使用可能であり，本検討では1986年から2011年の間に1年以上THINに登録された60歳以上の虚血性心疾患と診断された男女28,902人を対象とした。短時間作用型硝酸塩の処方が1年間に少なくとも2回あり，長時間作用型が併用されていない例を短時間作用型硝酸塩使用群とした(14,451人)。年齢，性別，THIN登録時期をマッチさせた硝酸塩が処方されていない患者を対照群とした(14,451人)。大腿骨近位部骨折の既往，病的あるいは外傷性の骨折は除外した。各群間にBMI，薬剤使用（β遮



【図】短時間作用型硝酸塩使用の累積大腿骨近位部骨折発生への影響

断薬、ビスホスホネート、利尿薬、ステロイド)、生活背景(飲酒、喫煙、転倒リスク)、心不全の有無などに有意な差はなかった。

## ■結果

平均観察期間5.1年のうちに573件の大腿骨近位部骨折が発生した。対照群の骨折発生率は4.38/1,000人年であったのに対し、短時間作用型硝酸塩使用群は3.41/1,000人年と有意に少なく、Kaplan-Meier survival curveでは早期から解離が認められた(図)。Cox比例ハザードモデルでは、ハザード比0.75(95%CI 0.63～0.90)と有意に硝酸塩使用群で骨折リスク低下を認め、この関係は飲酒、BMI、Charlson併存疾患指数、転倒リスク、心不全、喫煙、骨粗鬆症治療薬、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、ステロイド使用などにて補正後も有意であった(ハザード比0.67, 95%CI 0.53～0.85)。さらに死亡リスクで補正しても有意であった(ハザード比0.75, 95%CI 0.61～0.91)。したがって、短時間作用型硝酸塩は虚血性心疾患患者の大腿骨近位部骨折リスクを低下させることが示唆された。

## ■コメント■

本検討により短時間作用型硝酸塩の使用が大腿骨近位部骨折リスクを33%低下させることが明らかとなったことから、虚血性心疾患に対する硝酸塩投与に骨への多面的効果がある可能性が示唆される。NOには破骨細胞活性抑制や骨芽細胞機能促進作用があることが報告されており、本検討はヒトにおいてもNO産生増加が骨組織に好影響をもたらす可能性を支持する結果と考えられる。しかしながら、本検討はデータベースを用いた検討であり、骨密度や骨代謝マーカーなどの評価はされておらず、硝酸塩の骨折リスク低下作用が骨への直接作用であるか、虚血性心疾患を含めた全身状態を改善したことによる効果かは不明である。また、どのような患者背景が硝酸塩の骨折リスク低下に影響したかについても不明であり、今後のさらなる詳細な検討が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

# 女性における利尿薬の使用と椎体骨折の関連

## Diuretic use and risk of vertebral fracture in women

Paik JM, Rosen HN, Gordon CM, and Curhan GC

*The American Journal of Medicine* 129 : 1299-1306, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### ■背景

椎体骨折は骨粗鬆症性骨折の中で最も頻度の高いものである。高血圧に対して処方されるサイアザイド利尿薬は、尿中Ca排泄を減少させ血中PTHを低下させることで骨吸収を抑制する一方で、骨吸収亢進を介した骨折のリスクとなる低Na血症を惹起する。それに対しループ利尿薬は尿中Ca排泄を増加させることで血中PTHの増加と骨密度の低下をきたし骨折のリスクを増加させるが、低Na血症をおこすことは少ない。これまでの利尿薬の骨折への影響に関する検討では、椎体骨折を対象とした研究が少なく、存在する報告も自己申告や管理データを用いたもの、参加者が少人数、後ろ向き研究、フォローアップ期間中の利尿薬継続使用のデータが不足する、など内容の充実したものではなかった。

### ■方法

ナースヘルスタディの参加者のうち骨折歴のない55～82歳の55,780名の女性におけるサイアザイド利尿薬、ループ利尿薬の使用と新規椎体骨折発症に関する前向きコホート研究。利尿薬の使用は4年おきに質問紙票で確認し、自己申告での新規椎体骨折を医療データで裏付けした。交絡因子の調整にはコックス比例ハザードモデルを利用した。

【表】年齢および多変量調節後の利尿薬の新規椎体骨折発症への相対リスク

	Thiazide Use	
	No	Yes
Cases of vertebral fracture (n)	316	104
Person-years (n)	451,178	92,032
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.0	1.44 (1.16-1.80)
Multivariate relative risk (95% CI)†	1.0	1.47 (1.18-1.85)
	Furosemide Use	
	No	Yes
Cases of vertebral fracture (n)	382	38
Person-years (n)	521,248	21,961
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.0	1.63 (1.16-2.28)
Multivariate relative risk (95% CI)†	1.0	1.59 (1.12-2.25)

新規椎体骨折の発症はサイアザイド利尿薬の使用により1.47倍(95%信頼区間 1.18～1.85)、ループ利尿薬の使用により1.59倍(95%信頼区間 1.12～2.25)となることが明らかとなった

### ■結果

2002～2012年の期間で420例の椎体骨折が確認された。女性における多変量調整された新規椎体骨折の相対リスク(サイアザイド利尿薬使用：非使用)は1.47(95%信頼区間 1.18～1.85)であった。またループ利尿薬の使用：非使用での同様の相対リスクは1.59(95%信頼区間 1.12～2.25)であった(表)。

### ■結論

サイアザイド利尿薬、ループ利尿薬の使用はともに独立して女性における新規椎体骨折のリスク増加と関連することがわかった。

### ■コメント

以前に行われた前向きコホート研究では、サイアザイド利尿薬の使用は、尿細管でのCa再吸収を促進しPTHを低下させることから骨吸収を抑制し、手首の骨折を22%、大腿骨頸部の骨折を31%減少させると報告されている(1997 *Osteoporosis Int*)。しかしサイアザイド利尿薬の椎体骨折への影響に関してはこれまでに詳細に検討されたものがなかった。一方近年、低Na血症が骨吸収亢進を介して骨粗鬆症と骨折の明らかなリスクとなることが報告されている(2015 *J Clin Endocrinol Metab* など)。血中NaやPTHの骨への影響が海綿骨と皮質骨で異なることが予想されており、より海綿骨を多く含む椎体に焦点を当てた検討が今回行われた。その結果、手首や大腿骨頸部骨折とは異なり椎体骨折はサイアザイドの使用により増加するとの結論が得られた。しかし本検討においては骨密度、骨代謝マーカー、血液中のNa、PTH濃度などの項目が評価されていない。サイアザイド利尿薬による椎体骨折リスク増加の原因が低Na血症によるか否かを明らかにするためには、これらのデータや、25水酸化ビタミンD、血中リン、FGF23などの他の骨密度、骨折率に影響を及ぼす因子の測定を含む今後の新たな検討が必要であると考えられる。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

### Keywords

サイアザイド利尿薬, ループ利尿薬, 骨折リスク, 低ナトリウム血症, コホート研究

[本文目次](#)

# 非定型大腿骨骨折におけるレントゲンの特徴の感度と特異度

## Sensitivity and specificity of radiographic characteristics in atypical femoral fractures

Adams AL, Xue F, Chandra JQ, Dell RM, Ott SM, Silverman S, Giacomini JC, and Critchlow C

*Osteoporosis International* 28 : 413-417, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

### 背景

ビスホスホネート (BP) 製剤による骨粗鬆症治療は骨吸収を抑制し、骨密度を保つが、長期投与は、骨脆弱性に伴う骨折とは異なる、転子下および骨幹部での非定型大腿骨骨折 (AFF) の原因となりうる。

2010年、ASBMRのタスクフォースが症例定義を示し、①転子下および骨幹部での横骨折もしくは短斜骨折で粉碎のない骨折②内側のスパイクを伴う完全骨折③外側皮質のみの不全骨折④限局性の外側皮質の肥厚⑤骨幹部皮質の肥厚の特徴が含まれた。その後2013年のタスクフォースで改訂され、横骨折線のみられるものに関して、軽微の粉碎例、限局性の骨膜反応例も含まれることとなった。本研究の目的は、実症例においてAFFの鑑別にこれらの症例定義の感度、特異度がどの程度か評価することである。

### 方法

人種、社会、経済的に多様な南カリフォルニアの集団において45歳以上の女性で初発の大腿骨骨折症例のうち、癌、高エネルギー外傷を除外した群を対象とし、上記タスクフォースにてクライテリアを討議した整形外科医が、レントゲンおよびカルテによりAFF症例を診断した。内科医、リウマチ科医、整形外科医、放射線科医の4人に、ASBMRでの定義を教えることなく、患者背景を隠し、1枚の術前レントゲン写真を見せ、レントゲンの特徴の有無をチェックシートに基づきチェックさせた。「多数決」に則って、3人以上の判定者が一致したときのみ、それを回答とした。それぞれのレントゲンの特徴の感度、特異度を計算した。判定者間の相関の評価のため、Fleiss's  $\kappa$  (FK) 値も用いた。FK値は1以下の値で、1に近いほど強い一致を表す。

### 結果

平均年齢75歳、白人57.5%、アジア太平洋諸島系21.3%、ヒスパニック系14.9%のAFF症例55例、非AFF症例39例が判定された。以下の3つの特徴がいずれの判定者においても感度、特異度が高かったが、それ以外は判定者間の差が大きかった (表)。外側皮質の骨折は感度85.5~98.2%、特異

【表】レントゲン写真で判定できるAFF症例定義の感度・特異度

Characteristic	Sensitivity mean (range)	Specificity mean (range)	Kappa	p-value
Pattern—transverse through lateral cortex	93.6 (85.5–98.2)	95.5 (92.3–97.4)	0.83	<0.01
Pattern—transverse/oblique through medial cortex	84.1 (72.7–98.2)	24.4 (0.0–53.9)	0.07	0.06
Comminution—non- or minimal	93.2 (89.1–98.2)	62.8 (46.2–89.7)	0.56	<0.01
Incomplete fracture—through lateral cortex only	2.3 (1.8–3.6)	100.0 (100.0)	0.80	<0.01
Localized endosteal/periosteal reaction	80.5 (76.4–90.9)	96.8 (89.7–100.0)	0.74	<0.01
Generalized cortical thickening	48.6 (14.6–81.8)	87.2 (66.7–100.0)	0.16	<0.01

度92.3~97.4%であった。非粉碎もしくは軽度の粉碎は感度89.1~98.2%、特異度46.2~89.7%であった。外側皮質の限局性の骨膜反応は感度76.4~90.9%、特異度89.7~100.0%であった。また、外側皮質の骨折はFK 0.83、外側皮質の限局性の骨膜反応はFK 0.74で判定者間の一致が強かった。

### 考察

本研究において、2013年のASBMRのAFF症例定義で、レントゲン写真で判定できるもののうち、外側皮質の横骨折、非粉碎もしくは軽度の粉碎の2つがAFFの鑑別の最も感度が高い特徴ということが示された。一方で特異度は外側皮質の横骨折、外側皮質の限局性の骨膜反応の2つが高かった。Rosenbergらは、同様の研究で、外側皮質の限局性の肥厚と横骨折が感度、特異度が高いことを示したが、粉碎は感度77.2%と本研究より低かった。その差異は、軽度の粉碎を含めていないことが原因と考えられた。

本研究の強みは、2013年のASBMRの定義を用いた最初の盲検試験であること、カルテに基づき高エネルギー外傷を除外できていることが挙げられた。一方で、限界としては、人種多様な集団から対象を選んではいるが、簡便なサンプル選択をしている点、AFF症例と非AFF症例でわずかに異なる期間から選ばれている点、術前の1枚のレントゲン写真のみしか見ていない点、判定者数が偶数のため、「多数決」に基づき同数に分かれた場合にはnoとしたが、その判定が時に適切ではなかった可能性などが挙げられた。

### コメント

本研究は2013年のASBMRにおける最新のAFF症例定義の感度・特異度を検証した最初の研究であり、有意義なものといえる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 中村 伸哉

# 限局性の骨粗鬆症は股関節骨折において重大な役割を果たす

## Focal osteoporosis defects play a key role in hip fracture

Poole KES, Skingle L, Gee AH, Turmezei TD, Johannesdottir F, Blesic K, Rose C, Vindlacheruvu M, Donell S, Vaculik J, Dungal P, Horak M, Stepan JJ, Reeve J, and Treece GM

Bone 94 : 124-134, 2017

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### ■ 序文

骨折はメカニカル負荷が骨の一部に集中したときに起きる。転倒時やつまずいた時に大腿骨にかかる力をシミュレーションすると、大腿骨近位の限局した部位に集中しており、その部位は歩行などの通常動作では応力がかからないために、高齢者では菲薄化・脆弱化している。本研究では、i) 股関節骨折例には皮質骨や海綿骨の限局性の骨粗鬆症が存在するか、ii) 皮質骨マッピング (CBM) が、WHOのFRAXツールに組み込まれた、QCTやaBMDといった、現在ルーチンとなっている診断方法より股関節骨折予測に有用かという疑問に答えることを目的とした。

### ■ 方法

ケンブリッジ (イギリス) の集団による FEMCO study および プラハ (チェコ) の集団による Prague study をもとに、3つの case-study (Study1.1~1.3) を行った。

### ■ 結果

#### ① Study1.1

股関節骨折70症例 [大腿骨頸部骨折 (FN) 51例, 大腿骨転子部骨折 (TR) 19例] と性別を合わせたコントロール70症例とで比較した、皮質骨表面骨密度 (CMSD)、海綿骨骨密度 (ECTD) の差のカラーマップ (図 a, b) では、大腿骨頸部の上前方および後方で有意な差がみられた。

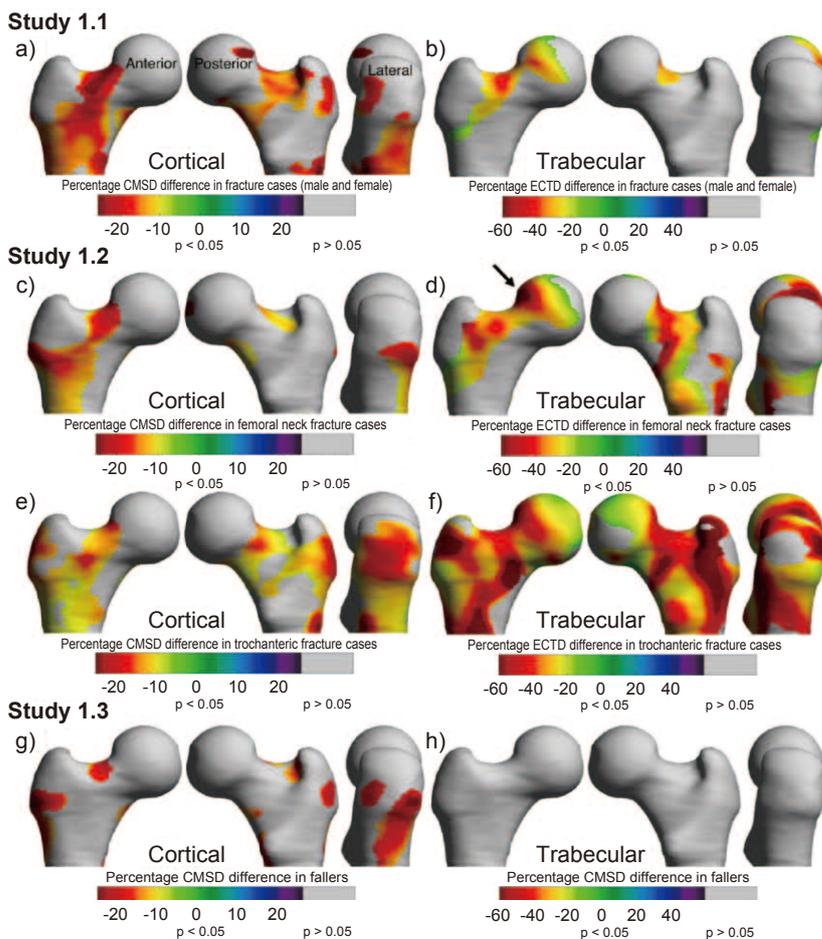
#### ② Study1.2

FN 86例, TR 52例と年齢、性別を合わせたコントロール125例との比較 (図 c ~ f) では、FN群は大腿骨頭頸移行部上方から頸部後方、転子部前方にかけた、かなり限局した部位の皮質骨密度低下を、TR群は転子部の皮質骨密度低下を示した。海綿骨においては、FN群は皮質骨と同部位の骨密度低下を示し、TR群ではより広範な

部位での骨密度低下を示した。全体のうち、FN群の海綿骨で35.4%、皮質骨で18%、TR群の海綿骨で82.1%、皮質骨で48.9%の部位で低下がみられた。

#### ③ Study1.3

転倒50例と年齢、性別を合わせたコントロール50例との比較では皮質骨においてStudy1.1と解剖学的に同様の



【図】皮質骨マッピング (CBM) の関心領域

Study 1.1 : 股関節骨折70症例 [女性50例, 男性20例] と健康者コントロール70症例とで比較した、皮質骨(a)と海綿骨(b)の統計的な有意差を表すカラーマップ。

Study 1.2 : 大腿骨頸部骨折 (FN) 女性86例とコントロール125例の皮質骨(c)と海綿骨(d)の差。大腿骨転子部骨折 (TR) 女性52例とコントロール125例の皮質骨(e)と海綿骨(f)の差。黒矢印はStudy 2.1. で生検した部位。

Study 1.3 : 少なくとも1回以上の転倒を経験した虚弱な女性50例とコントロール50例の皮質骨の差(g)、海綿骨は差がなかった(h)。

部位のより狭い範囲で骨密度の低下がみられた (図 g, h)。

#### ④ Study2.1

大腿骨頸部骨折手術症例 14 例における図 d の矢印で示した部分 (大腿骨頸前外側) と骨頭軸に対称な部位 (大腿骨頭窩下部) の  $\mu$ CT にて, 皮質下海綿骨の骨量低下がみられた。

#### ⑤ 骨折に関する ROC (受信者動作特性) 解析

股関節骨折, FN, TR それぞれの有無に関する ROC 曲線の AUC (曲線下面積) を計算した。大腿骨頸部 (Fn) と全股関節 (Th) の aBMD は骨折有無の区別に有用であった (AUC 0.79) が, 骨折型の区別への有用性は低かった。骨マッピング測定は皮質骨の関心領域 (ROI) だけでは AUC は低かったが, 海綿骨の ROI も加えると AUC 0.82 と aBMD を上回った。

#### ■ 考察

ROC 解析において海綿骨も加えないと, 骨折有無の区別への有用性が低かったことから, 股関節骨折における海綿骨の重要性が示唆された。大腿骨頸部の上半分の DXA は FN 予測を高めるが, 下半分の aBMD は差がなかったという Duboeuf らの報告と合致した結果であった。

本研究の限界は, いくつかのコホートからの健常者を混合した解析で最適なサンプルではないこと, イギリス, チェコの症例が含まれ, 測定機械が違うことである。また, Study2.1 に関して, 男女混ざった少数例の検討であることも限界といえる。

#### ■ コメント ■

本研究から股関節骨折症例における, 大腿骨頸部の上前方および後方の限局性の骨粗鬆症が示された。また, 骨マッピングは海綿骨のデータも含めないと, 骨折予測への有用性はそれほど高くないことも示された。股関節骨折における海綿骨の重要性, すなわち骨粗鬆症の治療標的としての海綿骨の重要性を示唆した, 貴重な研究である。

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

# 男性低骨量者における，12ヵ月間のレジスタンス運動または跳躍運動による血清スクレロスチン濃度の減少効果

Serum sclerostin decreases following 12 months of resistance- or jump-training in men with low bone mass

Hinton PS, Nigh P, and Thyfault J

*Bone*. Published online: October 12, 2016. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.011

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved

## ■研究目的

これまで我々は，週4時間以上の運動習慣があり，大腿骨近位部から腰椎骨密度の骨量減少男性（25～60歳）において，12ヵ月間のレジスタンス運動（RT）（週2回，19名）または跳躍運動（JUMP）（週3回，19名）により，全身骨密度や腰椎骨密度が増加し，血清骨形成マーカーが吸収マーカーよりも相対的に増加することを報告した。本研究はこれらの運動（レジスタンス運動または跳躍運動）のIGF-1やPTHおよびスクレロスチンのような骨の内分泌因子に対する介入効果を明らかにするために，副次的解析を行った。

## ■方法

24時間運動を行わず安静を保った後に試験開始時の空腹時採血を行い，RTまたはJUMPを12ヵ月間行った後にも空腹時採血を行った。6週間運動，1週間休息を1サイクルとする持続的な運動を8回実施した（JUMP群：片足または両足で40～100回の跳躍を少なくとも24時間あけて週3回実施。RT群：フィットネスセンターでスクワット等の大腿骨と脊椎に対する加重運動を週2回実施）。血清中のIGF-1やPTHおよびスクレロスチンをELISAで測定した。RTまたはJUMPのIGF-1やPTHおよびスクレロスチンに対する効果は，2×2要因の時間と群間に対する反復測定二元配置分散分析により評価し

た。この研究はヘルシンキ宣言に従って実施し，ミズーリ大学の施設内倫理委員会によって承認された。

## ■結果

RTまたはJUMPの実施12ヵ月後において，血清スクレロスチン濃度は有意に減少し，IGF-1濃度は有意に増加した。一方PTHは変化しなかった（図）。

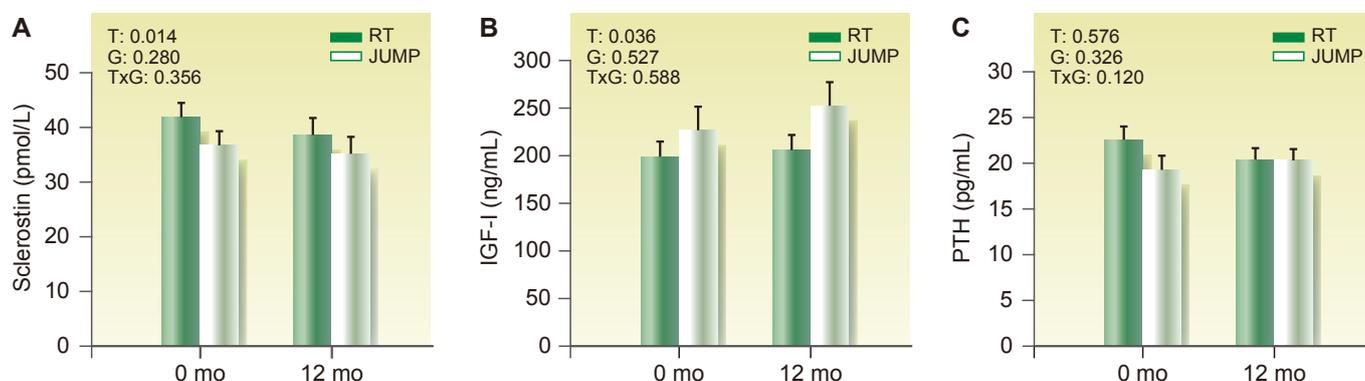
## ■結語

中等度の活動性のある骨量減少を併存する男性において，長期的で持続的なRTやJUMPの骨密度に対する有益な効果は，スクレロスチンの減少およびIGF-1の増加と関連する。

## ■コメント

骨形成促進シグナル伝達経路であるWnt/ $\beta$ -カテニン経路の抑制因子であるスクレロスチンは，加重刺激により骨細胞からの分泌が抑制されることが実験動物で観察されていたが，ヒトにおいて加重刺激後に骨密度増加と血清スクレロスチン濃度の低下が共存することが，臨床的に初めて確認された報告である。本研究結果は，活動量が低下した骨粗鬆症患者において，スクレロスチンを標的にした骨粗鬆症治療戦略の妥当性を補強するものとなるであろう。

鳥根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘



【図】 RTおよびJUMP開始前および12ヵ月のスクレロスチン(A)，IGF-1(B)，およびPTH(C)濃度。

スクレロスチンおよびIGF-1濃度に対し時間による有意な主効果がある。運動種群間は時間に対し有意な相互作用を有さないで，運動種群間の事後比較は実施していない。異なる上付き文字は有意であることを示す。

**Keywords** レジスタンス運動，跳躍運動，スクレロスチン，IGF-1，骨密度

[本文目次](#)

# 閉経後骨粗鬆症に対するロモズマブの効果

## Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyachi A, Zerbini CAF, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, and Grauer A

*The New England Journal of Medicine* 375 : 1532-1543, 2016

### ■ 目的

骨粗鬆症は脆弱性骨折を招き、ひいては死亡率を上昇させる重大な疾患である。スクレロスチンは骨細胞より分泌され、WNTシグナルの抑制を介して骨形成を低下させる。スクレロスチンの欠失により骨量増加と骨折リスクの低下が惹起されることから、スクレロスチンは新規骨粗鬆症治療薬の創薬ターゲットとなっていた。ロモズマブはスクレロスチンに対するモノクローナル抗体であり、スクレロスチンの作用を抑制することで、骨形成を促進する。ロモズマブの第Ⅱ相試験では、有意な骨密度の増加と骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの低下が認められた。今回、ロモズマブの骨折抑制作用を検証することを目的として、第Ⅲ相試験が施行された。

### ■ 試験デザイン

FRAME (The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) 試験は、ロモズマブの第Ⅲ相試験であり、二重盲検プラセボ対照ランダム化試験である。対象は、大腿骨近位部もしくは大腿骨頸部の骨密度がTスコアで $-2.5 \sim -3.5$ の55～90歳の閉経後女性である。総登録者数7,180例のうち、3,591例がプラセボ群に、3,589例がロモズマブ治療群に無作為に割り付けられた。ロモズマブは210mgを月1回皮下注射投与とし、治療は12ヵ月間行われた。12ヵ月後、両群ともオープンラベルでさらに24ヵ月までデノスマブ60mgの皮下注射投与を6ヵ月ごとに施行した。主要評価項目は、12ヵ月後および24ヵ月後の新規椎体骨折の累積発症率とし、臨床骨折および非椎体骨折を副次評価項目とした。

### ■ 主要評価項目

12ヵ月間での新規椎体骨折の累積発症率は、プラセボ群で3,322例中59例の1.8%、ロモズマブ群で3,321例中16例の0.5%で、リスク比0.27とロモズマブ群で有意に低下していた ( $P < 0.001$ )。24ヵ月の時点では、プラセボ→デノスマブ群で3,327例中84例の2.5%、ロモズマブ→デノスマブ群で3,325例中21例の0.6%で、リスク比0.25とロモズマブ→デノスマブ群で有意な低下を認めた ( $P < 0.001$ )。

### ■ 副次評価項目

臨床骨折については、12ヵ月後プラセボ群で3,591例中90例の2.5%、ロモズマブ群で3,589例中58例の1.6%

で、リスク比0.64とロモズマブ群で有意に低下していた ( $P = 0.008$ )。一方、臨床骨折の24ヵ月時点 ( $P = 0.10$ )、また非椎体骨折については、12ヵ月後 ( $P = 0.10$ ) および24ヵ月後 ( $P = 0.06$ ) で両群間に有意差を認めなかった。

### ■ 骨密度・骨代謝マーカー

骨密度は、12ヵ月間のロモズマブ治療により、腰椎で13.3% (95%信頼区間11.9～14.7)、大腿骨近位部で6.9% (95%信頼区間5.6～8.1)、大腿骨頸部で5.9% (95%信頼区間4.3～7.4) の増加と、いずれもプラセボ群に比して有意な上昇を認めた ( $P < 0.001$ )。デノスマブに切り替え後の24ヵ月時点でも、ロモズマブ群の骨密度はプラセボ群に比して有意に上昇していた ( $P < 0.001$ )。骨形成マーカーであるP1NPは、ロモズマブ投与後速やかに上昇し、14日後にピークとなり、以後9ヵ月までにベースラインまで低下した。一方、骨吸収マーカーである $\beta$ -CTXは、ロモズマブ投与後速やかに低下し、14日後に最低値をとり、12ヵ月後でもプラセボ群に比して有意に低値であった。デノスマブに切り替え後は、P1NPおよび $\beta$ -CTXとも両群において同様に低下し、両群間で有意差を認めなかった。

### ■ 有害事象

ロモズマブ治療群で2例の顎骨壊死、1例の非定型骨折が認められた。変形性関節症、骨増殖症、癌、過敏症、心血管イベントの発生は両群間で有意差を認めなかった。

### ■ 結語

1年間のロモズマブ治療は、骨形成の促進と骨吸収の抑制により、閉経後骨粗鬆症患者の新規椎体骨折、および臨床骨折のリスクを軽減することが明らかとなった。

### ■ コメント

高齢化社会を迎えた本邦において、骨粗鬆症による脆弱性骨折の予防は喫緊の課題である。従来の骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートやデノスマブは、強力に骨吸収を抑える一方、カップリング機構により骨形成をも抑制してしまうという欠点があった。抗スクレロスチン抗体であるロモズマブは骨形成を促進し、かつ骨吸収をも抑制する新規の骨粗鬆症治療薬として期待される。ロモズマブが使用可能になり、骨粗鬆症治療の選択肢が増えることにより、さらなる骨折予防に寄与することが望まれる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 高士 祐一

# デノスマブとテリパラチドの併用療法における骨代謝マーカーと骨密度変化の関連

## Relationship between bone turnover and density with teriparatide, denosumab or both in women in the DATA study

Tsai JN, Burnett-Bowie SM, Lee H, and Leder BZ

Bone 95 : 20-25, 2017

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### ■背景

骨吸収抑制薬や骨形成促進薬を用いた骨粗鬆症治療では、骨代謝マーカーの基礎値あるいは早期の変化が長期的な骨密度変化と関連することが報告されている。筆者らは、DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) 研究を通じて、デノスマブとテリパラチドの併用療法が、それぞれの単独療法と比較して有意に骨密度を増加させることを示した (*Lancet* 382:50~56, 2013, *JCEM* 99:1694~1700, 2014)。そこで今回、デノスマブとテリパラチドの併用療法における骨代謝マーカーと骨密度変化の関連を検討した。

### ■方法と結果

#### 1) 対象と方法

DATA 研究では、骨折リスクの高い94人の閉経後女性 (51~91歳) を、テリパラチド皮下投与20 $\mu$ g連日投与群、デノスマブ皮下投与60 mg半年毎投与群、または

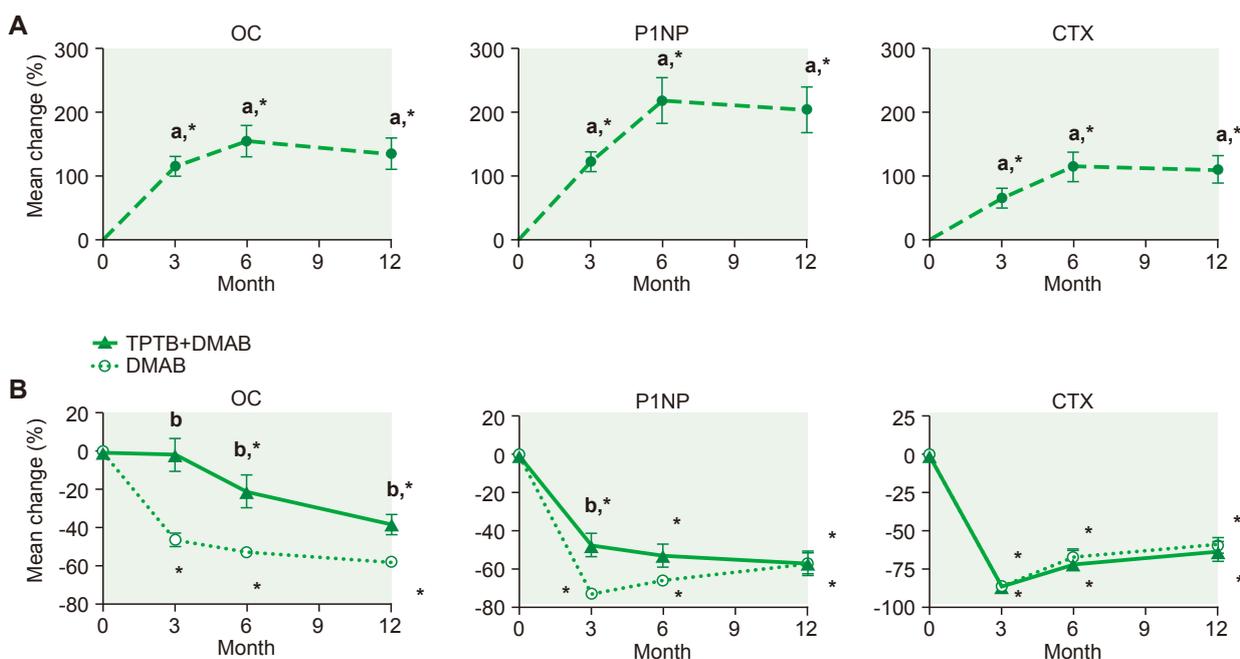
両者の併用療法群にランダムに割り当てた。研究開始0・3・6・12ヵ月後に骨代謝マーカーと血清スクレロスタチン濃度を測定し、2年間の骨密度変化との関連を検討した。

#### 2) 結果

2年間の治療により、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部の骨密度は全ての群で増加した。一方、橈骨遠位1/3部の骨密度は、テリパラチド単独群で減少し、デノスマブ単独群と併用療法群で増加した。

骨形成マーカーであるオステオカルシン (OC)、1型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)、骨吸収マーカーである1型コラーゲン-C-テロペプチド (CTX) は、テリパラチド単独群で上昇し (図A)、デノスマブ単独群および併用療法群では減少した (図B)。

テリパラチド単独群では、OCとP1NPの増加量が腰椎における骨密度増加量と相関した (表)。デノスマブ単独群では、OC、P1NP、CTXの基礎値および減少量が、



【図】 治療開始後12ヵ月間の骨代謝マーカーの変化 (A テリパラチド単独群, B デノスマブ単独群と併用群)

骨形成マーカー (OC, P1NP) と骨吸収マーカー (CTX) は、テリパラチド単独群では上昇し (A)、デノスマブ単独群および併用療法群では減少した (B)。

**Keywords** テリパラチド, デノスマブ, 併用療法, 骨代謝マーカー, 骨密度

[本文目次](#)

【表】 骨代謝マーカーの基礎値および変化量と24ヵ月後の骨密度変化量の相関

	P1NP at baseline	P1NP at 3 mo	P1NP at 6 mo	P1NP at 12 mo	OC at baseline	OC at 3 mo	OC at 6 mo	OC at 12 mo	CTX at baseline	CTX at 3 mo	CTX at 6 mo	CTX at 12 mo
<b>TPTD</b>												
Lumbar spine	0.187	0.367	<b>0.472*</b>	<b>0.447*</b>	0.186	0.320	0.238	<b>0.428*</b>	0.154	0.174	0.387	0.346
Total hip	0.028	0.109	0.290	0.116	0.039	0.023	0.228	0.343	0.043	-0.283	0.172	0.172
Femoral neck	0.141	0.149	0.233	0.091	0.102	0.031	-0.015	0.138	-0.062	0.068	0.154	0.068
1/3 Radius	0.110	-0.066	-0.182	-0.334	0.062	0.015	0.188	-0.282	0.026	-0.077	-0.222	-0.077
<b>DMAB</b>												
Lumbar spine	<b>0.583*</b>	<b>-0.514*</b>	<b>-0.554*</b>	<b>-0.406*</b>	<b>0.462*</b>	<b>-0.460*</b>	<b>-0.455*</b>	<b>-0.468*</b>	<b>0.509*</b>	<b>-0.462*</b>	<b>-0.465*</b>	<b>-0.445*</b>
Total hip	<b>0.549*</b>	<b>-0.678*</b>	<b>-0.589*</b>	-0.373	0.410	<b>-0.463*</b>	-0.364	-0.391	<b>0.457*</b>	<b>-0.569*</b>	<b>-0.501*</b>	<b>-0.517*</b>
Femoral neck	0.039	-0.022	0.022	0.172	0.258	-0.018	-0.159	-0.233	0.302	-0.295	-0.305	-0.361
1/3 Radius	0.116	-0.078	-0.153	-0.233	0.206	-0.129	-0.170	-0.110	-0.154	0.140	0.045	0.132
<b>COMBO</b>												
Lumbar spine	<b>0.592*</b>	<b>-0.515*</b>	<b>-0.584*</b>	<b>-0.527*</b>	-0.016	-0.016	-0.076	-0.080	0.010	-0.046	-0.104	-0.068
Total hip	0.357	-0.274	-0.268	-0.317	0.395	-0.121	-0.261	-0.316	0.341	-	-	-0.271
Femoral neck	-0.175	0.203	0.270	0.174	0.428	-0.193	-0.322	-0.318	0.275	-0.264	-0.186	-0.213
1/3 Radius	-0.037	0.152	0.043	-0.028	-0.093	0.442	0.222	0.054	-0.452	<b>0.470*</b>	0.449	<b>0.525*</b>

全ての群において、P1NP変化量と24ヵ月後の腰椎の骨密度変化量に相関が認められた。併用療法群においてのみ、CTX変化量と24ヵ月後の橈骨遠位1/3部の骨密度変化量に相関が認められた。太字は有意な相関(P値<0.05)を示す。

腰椎と大腿骨近位部における骨密度増加量と相関した(表)。併用療法群では、P1NPの基礎値および減少量が腰椎における骨密度増加量と相関した。さらに、CTX変化量と橈骨遠位部の骨密度変化量に関連が認められた。すなわち、CTXの抑制が軽度であるほど橈骨遠位部の骨密度が増加していた(表)。血清スクレロスチン濃度は全群で上昇したが、その基礎値や増加量と骨密度変化に一定の関連は認められなかった。

## ■結論

テリパラチドとデノスマブの併用療法では、単独療法の場合と比べて、骨代謝マーカーと骨密度変化の関係はより複雑になることが示された。

## ■コメント■

今回の検討では、従来の報告と同様に、骨形成促進薬では骨形成マーカーの増加が、骨吸収抑制薬では骨形成マーカーと骨吸収マーカーの減少が、それぞれ骨密度増加と相関することが示された。一方併用療法では、骨代謝マーカーと骨密度の関係は測定部位によって異なっていた。併用療法時に認められた骨密度増加において、骨吸収と骨形成のどちらがより大きく寄与しているかについては、骨の組織形態計測などを用いた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

# デノスマブ中止後の重症リバウンド関連椎体骨折：9症例の報告

## Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report

Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, and Aubry-Rozier B

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* doi: 10.1210/jc.2016-3170

© 2016 by the Endocrine Society

### ■背景

デノスマブはreceptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL)を不活化するヒト型モノクローナル抗体製剤であり、骨吸収を抑制することにより骨量増加とともに骨折リスクを低下させる。年2回のデノスマブ60mg投与は骨粗鬆症患者、乳癌に対するアロマターゼ阻害薬や前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法をうける骨折リスクの高い患者において承認されている。デノスマブやビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬治療は顎骨壊死や非定型骨折の発症に関連することから、これらの治療の許容量や期間について議論がされている。ビスホスホネートの中止では反跳性的変化はみられず、骨折抑制効果は残存する。一方、デノスマブの中止後は反跳性の高骨代謝回転と急速な骨密度低下が認められる。本論文はデノスマブ中止後にリバウンド関連椎体骨折をきたした9人の女性の症例報告である。

### ■症例報告

全症例の背景とデノスマブ中止理由を表に示す。年齢は $62.4 \pm 10.1$ 歳、10年以内の大腿骨近位部骨折リスクを示すFRAXスコアは $17.4 \pm 8.1\%$ 、3例は脆弱性骨折の既往があり、2例はアロマターゼ阻害薬使用中(症例5と8)、グルココルチコイド使用例はなく、8例はデノスマブ使用前の骨粗鬆症治療歴はなかった。7例は骨粗鬆症治療のため、2例はアロマターゼ阻害薬による骨保護のため

にデノスマブが使用されていた。3例はデノスマブ中止希望、2例は4年間使用のため、2例は骨密度が上昇したため、1例はアロマターゼ阻害薬が中止になったため、1例は治療からの脱落であった。デノスマブ使用前と最終投与約6ヵ月後のDXA法による骨密度(平均 $\pm$ SD)は腰椎で $11.3 \pm 4.2\%$ 、大腿骨で $3.2 \pm 4.4\%$ とほぼ全例で上昇していた。デノスマブ中止後9～16ヵ月で有痛性臨床椎体骨折が計50個発生し、3例は椎体形成術が必要であった。2例で骨生検が施行され(症例2と9)、骨粗鬆症以外の骨病変は否定された。この2例でデノスマブ最終投与10ヵ月後、16ヵ月後でDXAが行われ、各症例で腰椎骨密度は8%、11%、大腿骨骨密度は8%、6%低下を認めた。4例で骨吸収マーカーであるB-crosslapsが測定され、いずれの症例でも正常上限を超える高値であった。全ての椎体骨折が非外傷性であり、ほとんどの症例が短時間で多発したことやデノスマブ開始前の骨折リスクが高くなかったこと、椎体骨折はデノスマブ最終投与から9～16ヵ月で起こっており、B-crosslapsを測定した全ての症例で高値を認めたことなどからデノスマブ中止によって発生したリバウンド関連椎体骨折と考えられた。

### ■結論

今後、デノスマブ中止後のリバウンド関連骨折の病態の解明、リスク因子、治療方法やマネージメントの確立が必要と考えられる。また、医療者や患者はデノスマブ

[表] 患者背景

Case	Age*	BMI*	FRAX MOF*	Prevalent OP Fx vert/non vert (n)	Denosumab doses (n)	Time (months) since last Dmab	Incident vert Fx (n)	Reason for Dmab discontinuation
1	52	21.5	11%	0/0	5	9	5	No more OP
2	52	23.6	11%	0/0	8	10	7 (+2**)	Tx duration
3	55	22.1	11%	0/0	7	10	2	No more OP
4	56	23.0	12%	2/0	2	11	8	Patient's wish
5	61	20.0	15%	0/0	2	12	1	Tx omission
6	61	23.1	16%	1/0	8	10	6	Tx duration
7	71	22.7	27%	1/1	2	11	5	Patient's wish
8	77	20.7	20%	0/0	6	15	3 (+2**)	End of AI
9	77	18.8	34%	0/0	5	16	3 (+6**)	Patient's wish

\*: デノスマブ治療開始時, \*\*: 椎体形成術後1ヵ月

AI: アロマターゼ阻害薬, BMI: body mass index, Dmab: デノスマブ, Fx: 骨折, n: 数, MOF: 主要骨粗鬆症骨折, OP: 骨粗鬆症, Tx: 治療, vert: 椎体

**Keywords** デノスマブ, 椎体骨折, リバウンド, 骨代謝回転, 骨密度

[本文目次](#)

中止後に反跳性の骨吸収亢進が起こり得ることを念頭に、継続治療を行うことが重要である。

### ■コメント■

骨粗鬆症患者の寿命の延長にともなって、骨粗鬆症治療における薬剤選択や切り替えを継続的に計画する必要がある。骨に蓄積性をもつビスホスホネートとは違い、デノスマブによるRANKLシグナル抑制効果は可逆的であり、長期的な治療の必要性や顎骨壊死と非定型骨折のリスクを考えるうえで両者の違いは重要と考えられる。本検討はデノスマブ中止による反跳性の骨吸収亢進が重症椎体骨折のリスクになる可能性を示す貴重な論文である。しかしながら、デノスマブ中止後に椎体骨折が発生した症例のみを集めた報告であり、デノスマブ中止後どの程度の患者にリバウンド関連骨折が起こるのか、どういった患者背景がそのリスクになるのかなどについては明らかでない。一方、著者らは自施設の予備的な検討で、ビスホスホネート使用（投与前、同時投与、中止後）があるとデノスマブ中止後1年の反跳性B-crosslaps上昇がないことを報告し、他剤との逐次療法あるいは併用療法が有用である可能性も示している。したがって、デノスマブの極めて高い治療効果を維持するためには、ビスホスホネートなどを用いた計画的なトータルマネージメントが必要と考えられ、今後のさらなる検討が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

# 経口投与で副甲状腺機能低下症の治療に有効な低分子1型PTH受容体アゴニストの同定

## Identification of an orally active small-molecule PTHR1 agonist for the treatment of hypoparathyroidism

Tamura T, Noda H, Joyashiki E, Hoshino M, Watanabe T, Kinosaki M, Nishimura Y, Esaki T, Ogawa K, Miyake T, Arai S, Shimizu M, Kitamura H, Sato H, and Kawabe Y

Nature Communications 7 : 13384, 2016

© The Author(s), 2016.

### 背景

副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) は、G蛋白共役受容体の一つである1型PTH受容体(PTHR1)に結合して作用する。PTHは血中カルシウム (Ca) 濃度を上昇させ、リン濃度を低下させる。このためPTH作用不全により、低Ca血症を特徴とする副甲状腺機能低下症が惹起される。本症には、活性型ビタミンDが使用されてきた。しかし本薬の使用により、高Ca尿症や腎機能障害が惹起される危険がある。また副甲状腺機能低下症や骨粗鬆症には、PTH (1-84) やPTH (1-34) の皮下投与が、海外を含め用いられている。一方、経口投与可能なPTHR1作動薬は存在しない。

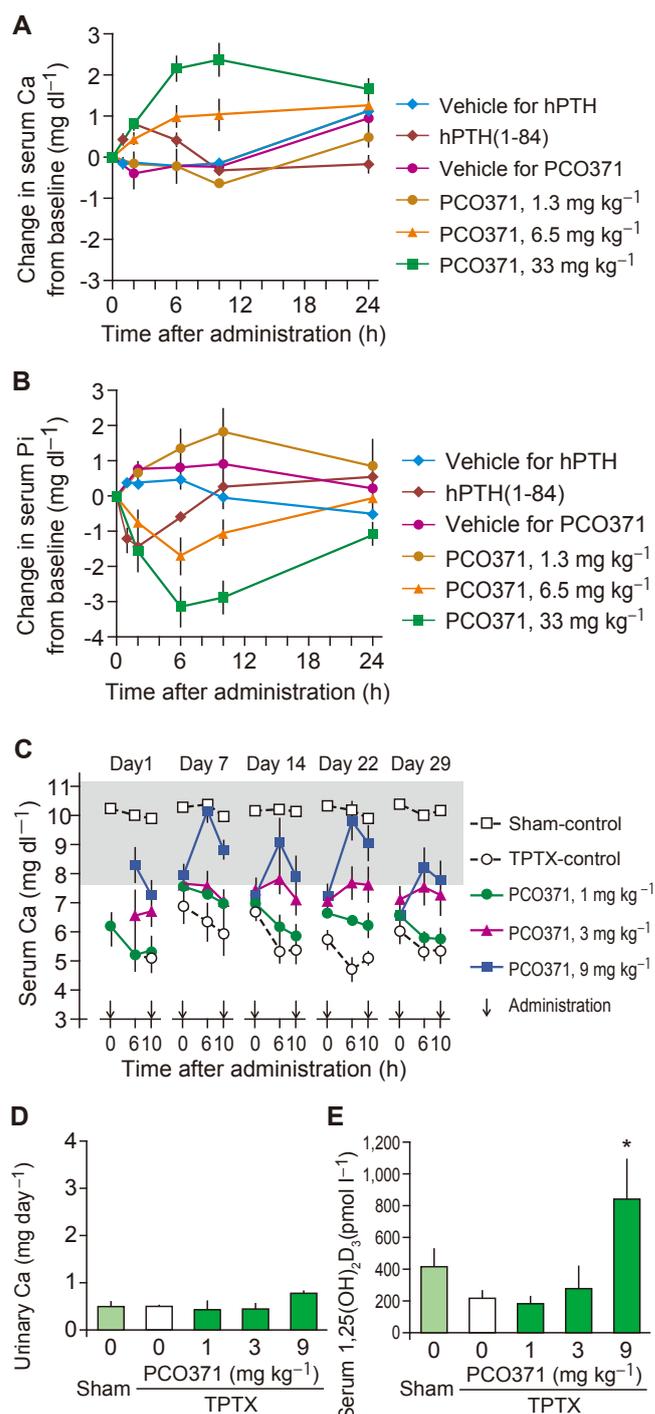
### 方法

ヒトPTHR1を発現させたLLC-PK1細胞を用い、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子の分泌やサイクリックAMP (cAMP) 産生促進を指標として化合物ライブラリーをスクリーニングした。得られたリード化合物を改変することにより、PCO371を同定、合成した。PCO371の作用を、*in vivo*、および*in vitro*で検討した。

### 結果

PCO371は、ヒトPTHR1に結合しcAMP産生を促進するものの、PTHR2を発現する細胞のcAMP産生は促進しなかった。ヒトPTHR1とPTHR2のキメラ受容体を用いた検討により、細胞膜貫通領域6に存在するプロリン415が、受容体の選択性を決定する上で重要なアミノ酸であることが明らかとなった。卵巣摘除骨粗鬆症モデルラットにおいてPCO371の経静脈投与は、PTH (1-34) の皮下投与と同様に骨密度や骨強度を増加させ、骨形成を促進した。一方、経口投与の場合には、PCO371の骨密度増加作用は明らかではなかった。副甲状腺機能低下症のモデルである甲状腺副甲状腺摘除ラットでは、PCO371の経口投与は尿中Ca排泄を増加させることなく血中Ca濃度を正常化した。

【図】甲状腺副甲状腺摘除 (TPTX) ラットの各種パラメーターに対するPCO371の効果。PCO371の経口、あるいはヒトPTH(1-84)の皮下単回投与の血清カルシウム (Ca) 上昇(A)、リン低下(B)作用。PCO371の一日2回、4週経口投与による血清Ca(C)、尿中Ca排泄(D)、および1,25-水酸化ビタミンD濃度(E)の変化。



### Keywords

副甲状腺ホルモン, 副甲状腺ホルモン受容体, 副甲状腺機能低下症, 骨粗鬆症

本文目次

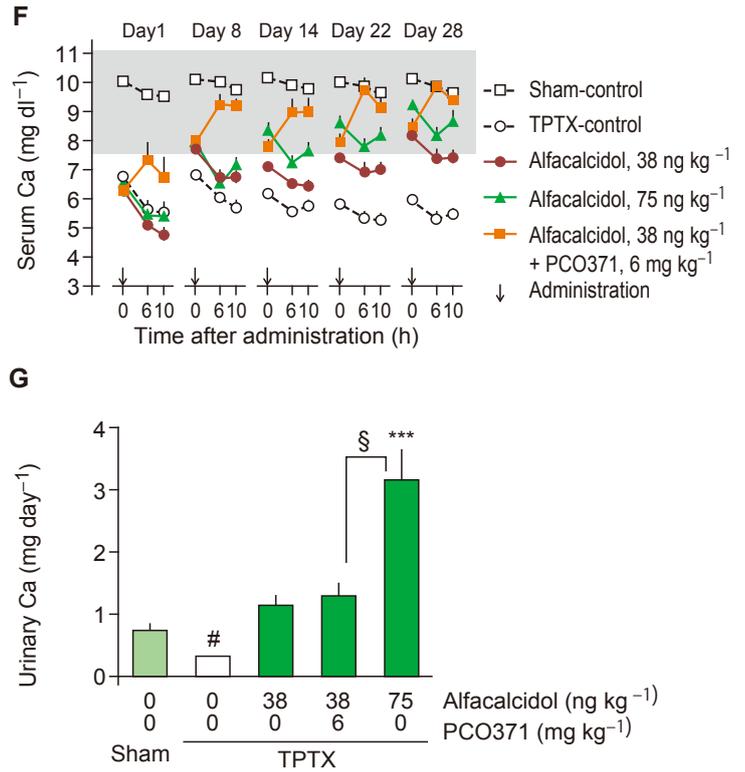
## ■結論

低分子PTH1 アゴニストである PCO371 は、副甲状腺機能低下症患者に経口投与可能な薬剤として開発される可能性がある。

## ■コメント

G 蛋白共役受容体を標的とした多くの薬剤が開発されてきた。一方、PTH1 が属するクラス B の G 蛋白共役受容体に対する低分子化合物は、これまで臨床応用されていない。PCO371 のヒトにおける作用や安全性については、さらに検討が必要である。しかし PCO371 の成績は、クラス B に属する G 蛋白共役受容体に作用する低分子化合物の開発が可能であることを示唆している。

徳島大学藤井節郎記念医科学センター 福本 誠二



【図】経口アルファカルシドールに加えて一日1回のPCO371経口投与を4週間続けた場合の血清Ca(F)と尿中Ca排泄(G)。影付きの部分(C, F)は、血清Caの治療標的範囲を示す。#P<0.05 vs sham, \*P<0.05 vs TPTX control, \*\*\*P<0.001 vs TPTX control.

# 抗シトルリン化ペプチド抗体とリウマトイド因子は、関節リウマチ患者において、異なる死因での死亡率増加と関連する ～欧州の3つのコホートの縦断研究より～

Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts

Ajeganova S, Humphreys JH, Verheul MK, van Steenberg HW, van Nies JAB, Hafström I, Svensson B, Huizinga TWJ, Trouw LA, Verstappen SMM, and van der Helm-van Mil AHM

*Annals of the Rheumatic Diseases* 75 : 1924-1932, 2016

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

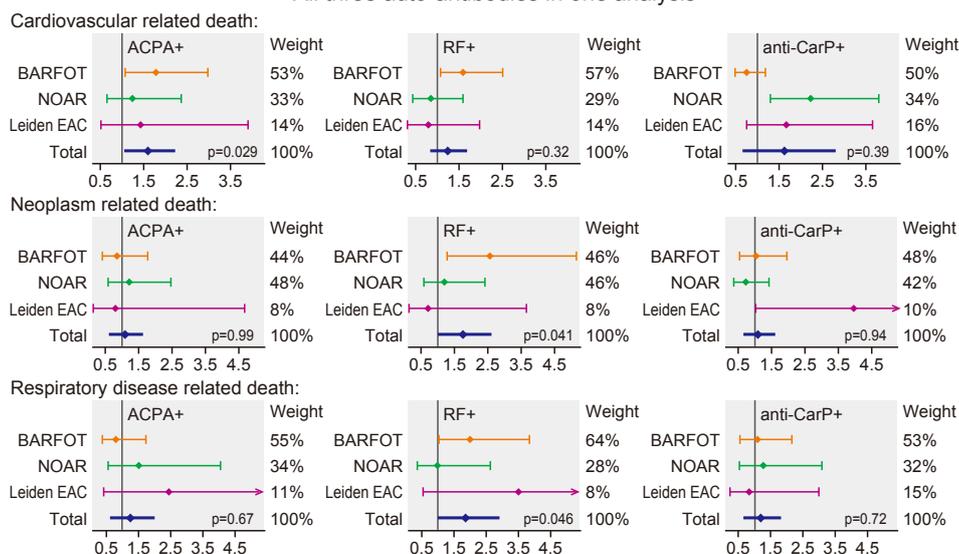
## 背景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) における特徴的な抗体としては、リウマトイド因子 (rheumatoid factor, RF) と、抗シトルリン化ペプチド抗体 (anticitrullinated protein antibodies, ACPA) が挙げられる。これらの抗体は、RAの発症に先駆けて陽性となり、陽性であることはRAの重症化と関連があるとされてきた。先行研究では、これらの抗体が死亡率増加と関連したという報告もみられている。しかし、死因毎の死亡率との関連を調べた報告は少ない。また、抗カルバミル化タンパク (anticarbamylated protein, anti-CarP) 抗体がRA患者で陽性となるのが最近判明したが、死亡率との関連は不明である。そこで、本研究の目的は、RAに関連するRF, ACPA, anti-CarP抗体が、全死因でみた死亡率、死因毎の死亡率、特に心疾患、腫瘍、呼吸器疾患での死亡率、と関連があるかどうかを、3つの早期RA患者の縦断コホートで調べることにした。

## 対象と方法

対象は、欧州3カ国の早期RAコホート (スウェーデンのBARFOTコホート805人、英国のNOARコホート678人、オランダのLeiden EACコホート848人) で、1987年のRAの分類基準を満たし、上記3抗体を測定し、1年以上フォローできた人とした。抗体は、RF, ACPA, anti-CarP抗体をコホート毎に測定し、各々陽性のカットオフ値を設定した。アウトカムは、全死因での死亡率、死因毎 (心疾患、腫瘍、呼吸器疾患) の死亡率とし、国のデータベースより、ICD9または10のコードで判別した。

## All three auto-antibodies in one analysis



【図】 関節リウマチ患者において、ACPA, RF, anti-CarP抗体が、心疾患、腫瘍、呼吸器疾患関連の死亡リスクに及ぼす影響のメタ解析。解析には3抗体全てを調整した。年齢、性、喫煙、参加年を調整因子としたCox回帰モデルにおけるハザード比(HR)(95%信頼区間)をコホート毎(BARFOT, NOAR, Leiden EAC)に示した。

## 結果

26,300人年の観察期間中の人口1,000対死亡率は、BARFOT 24.9, NOAR 21.0, EAC 20.8だった。全死因での死亡率のハザード比 (HR) は、ACPA 1.48 (95%信頼区間1.22 ~ 1.79), RF 1.47 (1.22 ~ 1.78), anti-CarP抗体1.33 (1.11 ~ 1.60)だった。3抗体を1つの解析モデルに含めると、RFのみ有意に関連した (HR 1.30 [1.04 ~ 1.63])。死因毎で見ると、ACPA陽性は心疾患関連の死亡率増加と関連し、RFは腫瘍関連、呼吸器疾患関連の死亡率増加と関連した (図)。

## 結語

RA患者において、RF陽性が全死因での死亡率に関連した。また、ACPAは心疾患関連、RFは腫瘍関連、呼吸器疾患関連の死亡率上昇と関連した。

## コメント

RA患者において、抗体陽性が死亡率や死因の傾向と関連することを示した興味深い報告である。将来的に、抗体検査の結果で、予防や治療すべき疾患の重要度の決定、ひいては死亡率の低下につながるができるかもしれないと期待される。東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 児玉 理恵

# 関節リウマチにおけるセルトリズマブペゴルとアダリムマブの直接比較：無作為化EXXELERATE試験からの2年間の有効性と安全性の結果

## Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study

Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, van Vollenhoven R, Cioffi C, Ecoffet C, Gervitz L, Ionescu L, Peterson L, and Fleischmann R

*The Lancet* 388 : 2763-2774, 2016

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### ■背景と目的

現在まで、メトトレキサート (MTX) 治療にもかかわらず活動性の関節リウマチ (RA) 患者においてTNF阻害剤を含む同じクラスの生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) の有効性と安全性を直接比較した試験はなかった。そこで、2つの異なるTNF阻害薬の有効性と安全性を比較するとともに、最初のTNF阻害薬が12週で効果不十分の場合にウォッシュアウトなしで他のTNF阻害薬に変更することの有効性と安全を評価することとした。

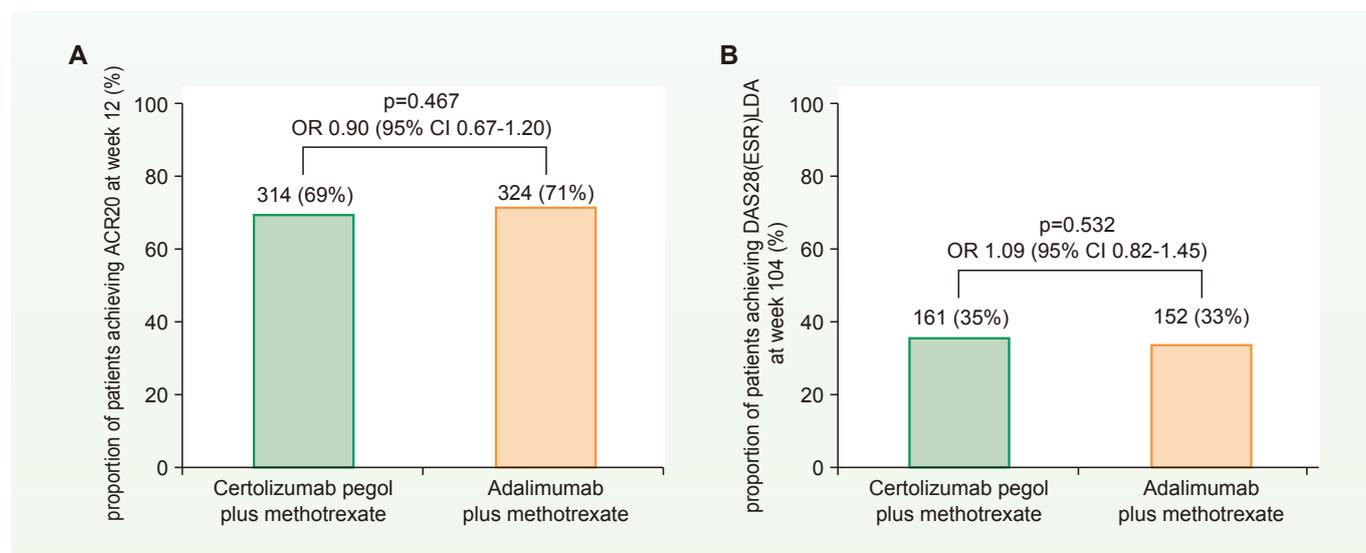
### ■方法

104週間の無作為化単盲検 (12週までの二重盲検とその後の調査者盲検)、平行群間直接比較優越性試験 (EXXELERATE) とし、世界中の151のセンターからの適格患者は、18歳以上で2010年のACR/EULAR分類基準でRAの診断を受け、リウマトイド因子と抗環状シトルリン化ペプチド抗体のいずれか、または両方とも陽性などの予後不良因子を有していた。参加者は、MTX

とセルトリズマブペゴル (CZP)、MTXとアダリムマブ (ADA) に層化なしでインタラクティブ音声とウェブ反応システムによって無作為割付けされた (1:1)。すべての研究スタッフは研究期間中盲検化され、参加者は12週間まで盲検化された。12週時、患者はresponder (疾患活動性スコア28-赤沈値 [DAS28-ESR]  $\leq 3.2$  となった低疾患活動性 (LDA) 達成かベースラインからDAS28-ESRが1.2以上低下を達成) またはnon-responderに分類された。無作為化された最初のTNF阻害薬に対するnon-responderは、ウォッシュアウト期間なしで他のTNF阻害薬に変更した。主要なエンドポイントは、12週での米国リウマチ学会基準 (ACR20) 達成患者割合と104週でのLDA達成患者割合とした (12週でのnon-responderはLDA non-responderとした)。

### ■結果

2011年12月14日から2013年11月11日の間で、1488例がスクリーニングされ915例が無作為割付けされた；CZP+MTXに457例とADA+MTXに458例。12週



【図】 主要エンドポイント

(A) 12週でのACR20達成患者割合と(B) 104週でのDAS28-ESR LDA達成患者割合(最大解析集団, non-responder imputation). OR=オッズ比。

LDAはDAS28-ESR $\leq 3.2$ と定義。12週でDAS28-ESRが1.2以上低下またはDAS28-ESR $\leq 3.2$ 未達成の患者は104週ではnon-responderとした。DAS28-ESR=Disease Activity Score 28-赤沈値。LDA=低疾患活動性

ACR20達成率(454例のうちの314例[69%]と454例のうちの324例[71%];オッズ比[OR]0.90[95%信頼区間 0.67~1.20]; $p=0.467$ ),104週のDAS28-ESR LDA達成率(454例のうちの161例[35%]と454例のうちの152例[33%];OR 1.09[0.82~1.45]; $p=0.532$ ) (それぞれCZP+MTX, ADA+MTX群)はいずれも2群間で統計学的な有意差は認められなかった(図)。12週で, CZP non-responder 65例がADAに変更, ADA non-responder 57例がCZPに変更; CZPに変更した57例のうちの33例(58%)とADAに変更した65例のうちの40例(62%)は12週後にLDAまたはDAS28-ESRの1.2以上の低下を達成した。CZP+MTX投与を受けた516例中の389例[75%]とADA+MTX投与を受けた523例中の386例[74%]に治療下での有害事象が報告された。3例(1%)の死亡が両群で生じた。重大な感染症は変更後70日間では報告されなかった。

### ■結論

これらの結果からCZP+MTXがADA+MTXより優れてはいないことが示された。また,最初のTNF阻害薬で効果不十分の場合,ウォッシュアウト期間なしで第2のTNF阻害薬に変更する臨床的な有益性と安全性が示された。

### ■コメント■

同じ抗TNF抗体製剤同士の初めての直接比較試験である。異なるクラスのbDMARDs間でも直接比較試験による効果はほぼ同等との報告もあり,全ての薬剤での直接比較試験は実施されていないが,有効性についてはあまり大差はないのかも知れない。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷正人

# 関節リウマチ患者における疾患修飾性抗リウマチ薬，スタチンと糖尿病リスク

## Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and statins in rheumatoid arthritis

Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, Avery M, Wolfe F, and Michaud K

*Annals of the Rheumatic Diseases*

Published Online First : 11 November 2016. doi : 10.1136/annrheumdis-2016-209954

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

### ■目的

関節リウマチ (RA) 患者ではRAに関連した炎症，治療薬，一般的な心血管リスク因子などの複合的な相互作用によって心血管イベントが増加する。2型糖尿病 (DM) も重要なリスク因子の一つであるが，炎症活動性や一部のRA治療薬は糖代謝やインスリン抵抗性に影響を与えて糖尿病の発症につながることも示されている。そこでRA患者におけるDMの発症頻度を調査するとともに疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) とスタチン治療による糖尿病発症リスクへの影響を検討することとした。

### ■方法

2000年～2014年までの間に米国National Data Bank for Rheumatic Diseasesに1年以上登録されているDMのないRA患者について検討した。DMの発症は自己報告またはDM治療薬の開始によって規定した。DMARD治療群は (1) メトトレキサート (MTX) 単独治療群 (準拠集団)，(2) アバタセプト使用群 (合成DMARD併用，非併用を含む)，(3) 他のDMARDとMTX併用群，(4) その他のDMARD単独群に分け，スタチン，ステロイド，ヒドロキシクロロキン (HCQ：註\*) の使用の有無を加味した。時間依存型Cox比例ハザードモデルを用い，年齢，性，社会経済的地位，併存症，body mass index，RA重症度について調整した。

\*訳者註：ヒドロキシクロロキンは本邦未承認。

### ■結果

13,669例のRA患者について中央値4.6 (2.5～8.8) 年の経過観察中に1,139例のDM発症が認められた。標準化発症率 (95%CI) は1.37 (1.29～1.45) であり，米国の成人発症率に比し増加していた。調整後のMTX単独群を対照としたハザード比 (95%CI) は，HCQ：0.67 (0.57～0.80)，アバタセプト：0.52 (0.31～0.89)，ステロイド：1.31 (1.15～1.49)，スタチン：1.56 (1.36～1.78) であった (表)。他の合成あるいは生物学的DMARDはリスク変化を示さなかった。また，ステロイドの併用はHCQによるリスク減少に影響を及ぼさなかった (ハザード比：0.69，95%CI：0.51～0.93)。

### ■結論

RA患者では糖尿病発症頻度が増加していた。HCQとアバタセプトは糖尿病のリスクを低下させ，ステロイドとスタチンはリスクを増加させた。

### ■コメント

スタチン治療中の患者は，もともと肥満や運動不足などで糖尿病のハイリスク群であり，スタチンのみによって糖尿病が惹起されるわけではないかも知れない。一方，わが国で使用可能な抗リウマチ薬の中ではアバタセプトが糖尿病の発症に対しても抑制的に作用する可能性が示され，そのメカニズムの解明にも興味を持たれる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 上野貢生

【表】 RA患者における種々の治療と糖尿病発症との関連

Time-dependent treatment variables	Unadjusted HR (95% CI)	p Value	Adjusted HR * (95% CI)	p Value
Statins	1.73 (1.52 to 1.97)	<0.001	1.56 (1.36 to 1.78)	<0.001
Glucocorticoids	1.43 (1.26 to 1.61)	<0.001	1.31 (1.15 to 1.49)	<0.001
HCQ	0.66 (0.55 to 0.78)	<0.001	0.67 (0.57 to 0.80)	<0.001
DMARD groups				
MTX monotherapy (referent)	1.0	—	1.0	—
Any abatacept	0.82 (0.52 to 1.29)	0.39	0.52 (0.31 to 0.89)	0.017
Any other DMARD with MTX	0.98 (0.82 to 1.18)	0.88	0.87 (0.72 to 1.05)	0.158
Other or no DMARDs	1.36 (1.17 to 1.58)	<0.001	1.11 (0.95 to 1.31)	0.190

\*年齢，性，罹病期間，社会経済的地位 (仕事と収入)，人種，喫煙，高血圧，併存症指数，BMI，HAQ，NSAID使用と登録年で調整した。BMI：body mass index，DMARD：疾患修飾性抗リウマチ薬，HAQ：health assessment questionnaire，HCQ：ヒドロキシクロロキン，MTX：メトトレキサート，NSAID：非ステロイド性抗炎症薬，RA：関節リウマチ。

**Keywords** 関節リウマチ，疾患修飾性抗リウマチ薬，スタチン，糖尿病

[本文目次](#)

# T細胞サブセット：免疫学的バイオマーカーはACPA陽性の症例において臨床的関節炎の進行を予測する

## T cell subsets: an immunological biomarker to predict progression to clinical arthritis in ACPA-positive individuals

Hunt L, Hensor EM, Nam J, Burska AN, Parmar R, Emery P, and Ponchel F

*Annals of the Rheumatic Diseases* 75 : 1884-1889, 2016

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

### ■ 目的

非特異的な筋骨格徴候を有する抗シトルリン化タンパク抗体 (ACPA) 陽性の症例は炎症性関節炎 (IA) 発症のリスクを有する。この研究の目的は、IAへの進行に関するT細胞サブセット定量化の予測値を示し、既に同定されている進行に関する臨床的予測因子と比較することである。

### ■ 方法

臨床的に滑膜炎を有しないACPA陽性の103症例について、3ヵ月ごとに12ヵ月間臨床的評価を行った。エンドポイントはIAの発症とした。Naïve, 制御性T細胞 (Treg) と炎症関連性細胞 (IRCs) はフローサイトメトリーにより定量化した。ROC曲線下面積 (AUC) を算定した。IAに進行する期間については、補正ロジスティック回帰とコックス比例危険モデルを用いた。

### ■ 結果

健常対照群と比較して、ACPA陽性症例はnaïveとTregの減少, IRCの増加を示した(表)。103症例中, 48症例(46.6%)がIAに進行した。2つのT細胞異常の存在は高い特異性を有していたにもかかわらず、個々のT細胞サブセットは弱い関連性 (AUCは0.63~0.66) を示したのみであった。3

つのモデルを比較した。モデル-1はT細胞サブセットだけを使用, モデル-2は既に報告されている臨床パラメータを使用, モデル-3は臨床データとT細胞データの両者を使用した。モデル-3はモデル-1, モデル-2と比較して最も優れた結果を示した(図)。進行までの期間は、モデル-3による高リスク, 中等度リスク, 低リスク間で有意差が認められた ( $p=0.001$ , 中央値は15.4ヵ月, 25.8ヵ月, 63.4ヵ月)。

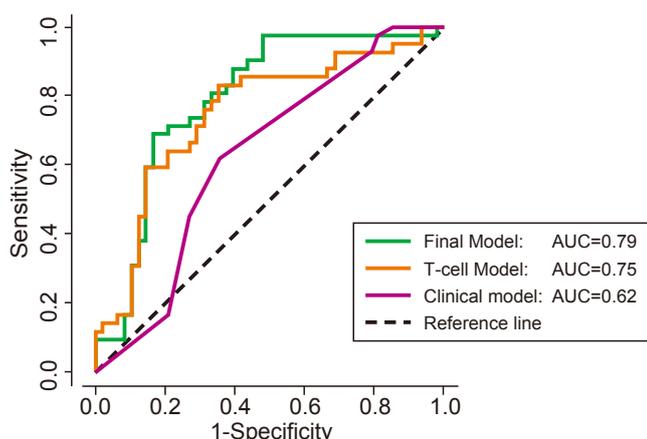
### ■ 結論

ACPA陽性症例において、T細胞サブセットの調節不全はIAの発症に先行し、IAへの進行のリスクを予測するとともに進行を早め、既に報告されている臨床的予測因子に対し付加価値を有する。

### ■ コメント

ACPA陽性例における関節炎発症の予測に関して、これまで、既に報告されている臨床的予測因子が用いられてきたが、T細胞サブセットの検討を行うことによってより早期により高い精度で予測できる可能性が示唆された。

東成病院整形外科 野中藤吾



【図】 3つのロジスティック回帰モデルのROCグラフ図

モデル-1 T細胞サブセットのみを使用(オレンジ線)、モデル-2臨床パラメータのみを使用(赤線)、モデル-3両方を使用(緑線)の各モデルを用いて炎症性関節炎 (IA)への進行発生のバイナリロジスティック回帰モデルを作成した。モデル-1から進行が予測されたROC曲線下面積は0.75(95%CI 0.65~0.85)であり、モデル-2(0.62[95% CI 0.54~0.76])より優れていた。モデル-3は、0.79(95%CI 0.79~0.89)でROC曲線下面積に関して最高の結果を示した

【表】 炎症性関節炎への進行に関する未調整T細胞解析

	Reduced naïve cell frequency	Elevated IRC frequency	Reduced Treg frequency
Observed proportion of patients (observed/n)	22.5% 23/102	30.3% 30/99	35.4% 35/99
Calculated proportion*	22.1%	29.5%	35.8%
95% CI	14.2% to 31.8	20.6% to 39.7	26.2% to 46.3
Standardised binomial test z	7.4	10.7	13.5
p Value	<0.001	<0.001	<0.001
AUROC*	0.63	0.63	0.66
95% CI	0.52 to 0.74	0.52 to 0.74	0.55 to 0.77
p Value	0.029	0.032	0.008
Sensitivity*	28.6 %	35.7 %	45.2 %
95% CI	17.2 to 43.6	23.0 to 50.8	31.2 to 60.1
Specificity*	83 %	75.5 %	71.7 %
95% CI	70.8 to 90.8	62.4 to 85.1	58.4 to 82.0
	Naïve (per %) <sup>†</sup>	IRC (per %)	Treg (per %) <sup>†</sup>
Unadjusted OR*	0.94	1.15	0.70
95% CI	0.90 to 0.98	1.00 to 1.32	0.56 to 0.89

\*全3種のT細胞サブセットのデータを有する患者(n=95)。

<sup>†</sup>年齢で補正, AUROC: ROC曲線下面積, IA: 炎症性関節炎, IRC: 炎症関連性細胞, Treg: 制御性T細胞

**Keywords** T細胞サブセット, 炎症性関節炎, 抗シトルリン化ペプチド抗体, 予測因子

[本文目次](#)

# 腸内微生物叢は宿主のIGF-1産生を高めることにより骨の形成と成長を促進する

## Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth

Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, Sartor BR, Aliprantis AO, and Charles JF

*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 113 : E7554-E7563, 2016

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

### ■背景, 目的

腸内微生物叢は短鎖脂肪酸 (SCFAs) などを産出することにより宿主との間に互恵的な関係を築き, 宿主の免疫システム, 代謝, エネルギー恒常性を調節する。しかしながら骨に対しては骨形成, あるいは骨吸収のどちらに影響するのか報告が交錯している。本研究では性的に成熟した無菌 (GF) マウスに繁殖させた無病原性 (SPF) 腸内微生物叢の骨に対する影響を検討した。

### ■方法, 結果

1. 1ヵ月間の短期間 SPF 腸内微生物叢繁殖では, 骨吸収の亢進により海面骨は減少した。しかしながら骨形成も同時に増加しており, 骨形態計測により海面骨の増加, 二次骨化センターの石灰化亢進, また成長軟骨の厚みと肥大化軟骨細胞の増加が見られた。

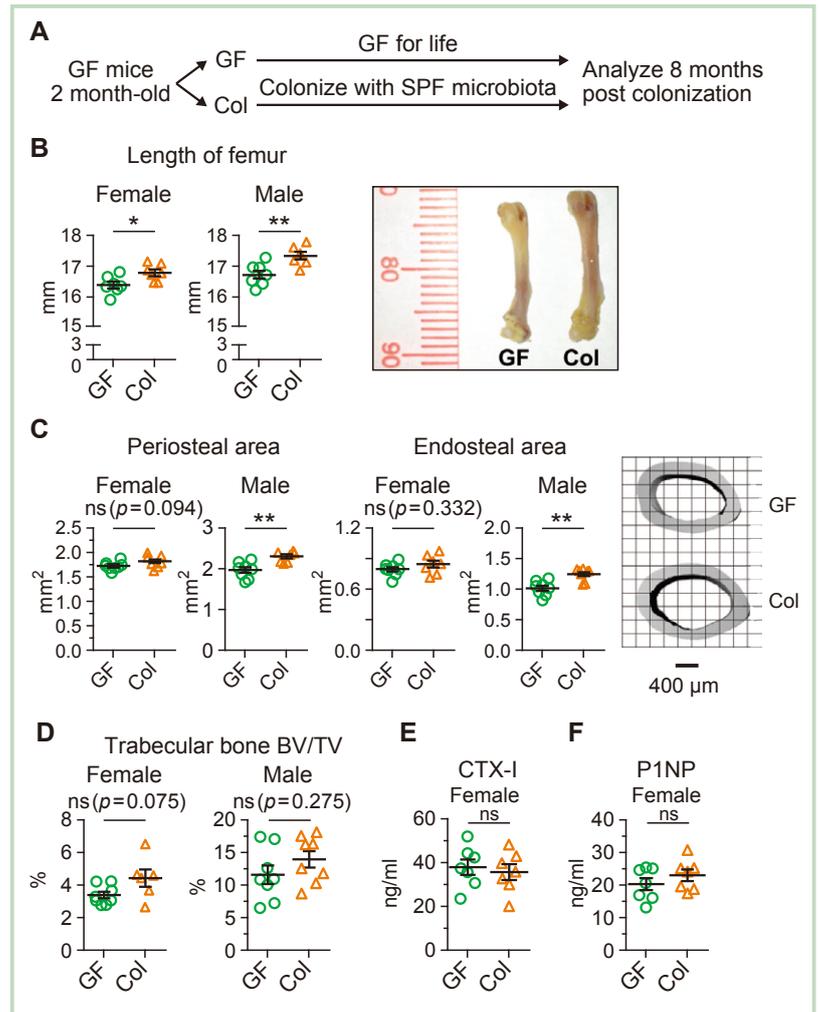
2. 慢性疾患である骨粗鬆症に見合うよう SPF 腸内微生物叢を8ヵ月間繁殖させた場合, 大腿骨は軟骨内骨化の促進により長くなり, 骨外膜および骨内膜の増加により太くなった。しかし皮質骨の厚みや多孔性に変化は見られなかった (図)。

3. 強い骨代謝制御作用を持つ IGF-1 の血中レベルは繁殖7日後より上昇し始め, 1ヵ月および8ヵ月後のいずれにおいても増加した。IGF-1 に結合しその作用を阻害する IGFBP-3 の血中レベルに変化はなかった。

4. IGF-1 のターゲットである *Runx2* 発現が骨端軟骨で増加した。

5. IGF-1 レベルを調節する成長ホルモンレベルに変化は見られなかった。血中の IGF-1 は肝で産生されるが, 繁殖により肝の IGF-1 レベルは増加したが, *Igf1* 転写に変化はなかった。

6. 腹部白色脂肪 IGF-1 も増加した。しかし筋肉での *Igf1* 発現に変化はなかった。



【図】 長期間の腸内微生物叢繁殖は成人マウスの長軸と放射方向の骨成長を促進する

A: 長期間(8ヵ月)腸内微生物叢繁殖の実験プロトコル; B: メスとオスマウスにおける大腿骨の長さ測定値とそのイメージ; C: メスとオスマウスにおける骨外膜と骨内膜の面積測定値とその3D像; D: メスとオスマウスにおける海面骨量; E: メスのCTX-1レベル; F: メスのP1NPレベル

7. IGF-1 は骨芽細胞, 破骨細胞, 骨細胞でも産生されるが, これらの細胞を含む骨髄での IGF-1 産生も増加した。一方皮質骨や骨端軟骨での *Igf1* 発現に変化はなかった。

8. 短期間の繁殖は骨髄での *Rankl*, 大腸での *Rankl*, *Tnfa* および *Il1b* 発現を増加させた。

9. 広域性抗菌剤投与により糞便中の細菌を減

少させると血中のIGF-1レベルが減少し、骨吸収の低下により海面骨量が増加した。また骨髄と大腸での*Rankl*発現も減少した。

10. 腸内でのみ効果を示すバンコマイシンの経口投与も血中IGF-1レベルを低下させ、海面骨量を増加させることからグラム陽性バクテリアの関与が考えられた。

11. 1ヵ月間の繁殖は食物繊維発酵時の主要代謝産物であるSCFAsの産生を増加したが、抗菌剤およびバンコマイシン投与によりSCFA産生は抑制された。

12. 抗菌剤投与後にSCFAをマウスに与えると、低下した血中IGF-1レベルが抗菌剤非投与マウスのレベルに回復し、海面骨量は減少した。また脂肪と肝でのIGF-1レベルは回復したが、筋のIGF-1には変化を認めなかった。

## ■結論

腸内微生物叢は骨吸収と骨形成の両方を促進するが、最終的にはその代謝産物SCFAにより血中、脂肪組織、肝でのIGF-1濃度を高め骨の形成と成長を促進することが明らかとなった。

## ■コメント■

腸内微生物叢の骨に対する影響を調べた興味深い研究である。ただ繁殖期間の長短によってネットの効果が骨形成の増加、あるいは減少とぶれるので骨粗鬆症患者の治療法として開発するにはまだ問題がある。またIGF-1濃度の増加がメカニズムということになると従来の治療法と変わらなくなってくる点も気になる点であり、新たなメカニズムの解明が望まれる。

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学 米田 俊之

## 骨細胞特異的IGF-1欠損マウスでは骨折治癒が促進する

## Conditional deletion of IGF-I in osteocytes unexpectedly accelerates bony union of the fracture gap in mice

Lau K-HW, Rundle CH, Zhou X-D, Baylink DJ, and Sheng M-H

Bone 92:18-28, 2016

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

## ■背景

骨細胞は骨基質中に埋入した細胞で、皮質骨内に最も豊富に存在する。この細胞は骨基質中に細胞突起を伸長し、近接する細胞との間に情報伝達ネットワークを構築している。骨基質中の骨細胞を格納するスペースを骨小腔、細胞突起を伸長するためのスペースを骨細管と呼ぶが、骨細胞が分泌する因子はこれらを利用して拡散し、生体の制御に関わっていると考えられている。

IGF-1は骨や軟骨の形成に重要なサイトカインであり、骨細胞特異的IGF-1遺伝子の欠損マウスでは力学的負荷に伴う骨形成が消失する。また、IGF-1は骨折に際しても局所で発現が上昇することが知られている。そこで、筆者らは骨細胞が産生するIGF-1が骨折治癒にどのような影響を及ぼすかを検討した。

## ■方法と結果

骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスとして*Igf1<sup>f/f</sup> Dmp1-Cre*マウスを、コントロールマウスとして*Igf1<sup>w/w</sup> Dmp1-Cre*マウスを用いた。骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスの大腿骨はコントロールマウスと比較して短かったものの、皮質骨や海面骨のBV/TVには有意な違いを認めなかった。

これらのマウスに三点曲げ法により骨折を施し、髓内釘を挿入し固定した。術後14, 21, 28日後に単純X線写真を撮影し仮骨の量を検討したところ、骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスではコントロールマウスと比較して21および28日後の段階で仮骨の量の減少を認めた。マイクロCTを用いて21日目の仮骨をさらに詳細に解析したところ、仮骨の量が減少していた(図A, B)一方、骨密度は増加を認めた(図C, D)。

損傷後14日目の骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスの骨折部位では軟骨形成が低下していた。軟骨関連遺伝子である*Col2a1*および*Col10a1*の発現も低下を認めた。また、破骨細胞の増加を認め、TRAP遺伝子の発現も上昇していた。

骨折部位の新生骨をマイクロCTによりさらに詳細に解析したところ、骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスでは骨梁数が増大し、密になっていた。骨形成に関連する遺伝子

であるRunx2, アルカリホスファターゼ, オステオカルシン, オステオポンチンの発現も上昇していた。

骨形成亢進のメカニズムを明らかにするために、Wntシグナルの抑制因子スクレロチンと骨形成誘導タンパク質のBMP-2の遺伝子発現を解析した。骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスでは前者は低下、後者は増加していた。

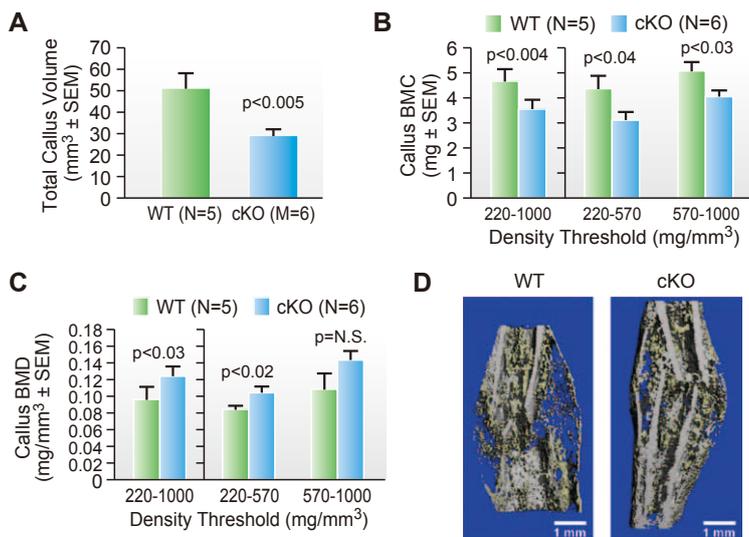
## ■結論

骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスでは骨折治癒過程で軟骨形成が抑制され、骨形成が促進し、治癒が促進する。

## ■コメント

IGF-1は軟骨形成に重要な成長因子である。本論文の結果は骨細胞由来のIGF-1が欠損することで骨折治癒における軟骨形成過程が省略され、骨形成が早まり、治癒が促進されたと解釈できる。三点曲げ法による骨折では軟骨内骨化を主体とする治癒が見られるが、膜内骨化を主体とする治癒が起こるドリリングモデルではどのような結果が得られるだろうか。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀



【図】骨細胞特異的*Igf1*欠損マウスにおける仮骨形成のマイクロCTによる評価

A. 骨折部位に形成された仮骨の骨量。B. 仮骨中のミネラル含有量。C. 仮骨の骨密度。

D. 三次元マイクロCT画像。低密度の仮骨を黄色で、高密度の仮骨及び皮質骨を白色で示す。

# インプラントに含有されたマグネシウムは末梢神経による CGRP 産生を誘導しラット骨折治癒を促進する

## Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats

Zhang Y, Xu J, Ruan YC, Yu MK, O'Laughlin M, Wise H, Chen D, Tian L, Shi D, Wang J, Chen S, Feng JQ, Chow DHK, Xie X, Zheng L, Huang L, Huang S, Leung K, Lu N, Zhao L, Li H, Zhao D, Guo X, Chan K, Witte F, Chan HC, Zheng Y, and Qin L

*Nature Medicine* 22 : 1160-1169, 2016

© 2016 Nature America, Inc. All rights reserved.

### ■背景, 目的

近年, 急激に増加している骨折などの筋骨格系の損傷に対して生物学的に分解されるインプラントによる治療が進められている。マグネシウム (Mg) はその60%が骨に貯蔵されており, 欠乏により骨粗鬆症が誘発される。著者らは超純粋 Mg 含有インプラントをラット大腿骨に移植することによって誘導される骨新生と, 骨折治癒に深く関わる骨膜に終末する知覚神経が産出するカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) との関連を検討した。

### ■方法と結果

1. 大腿骨骨髓内に純 Mg インプラントを埋入したラットではコントロール群 (ステンレスインプラント埋入ラット) と比べ, 骨膜側に強い骨新生を認めた。しかし, 骨膜を除去した場合には Mg インプラントによる骨新生は誘導されなかった。

2. カプサイシンの過量投与により座骨神経の除神経を行ったラットに Mg インプラントを埋入すると, カプサイシン非投与ラットと比べ骨新生が低下した。

3. Mg インプラント埋入により大腿骨ならびに L4~L5 腰椎後根神経節 (DRG) における CGRP 発現が増加した。

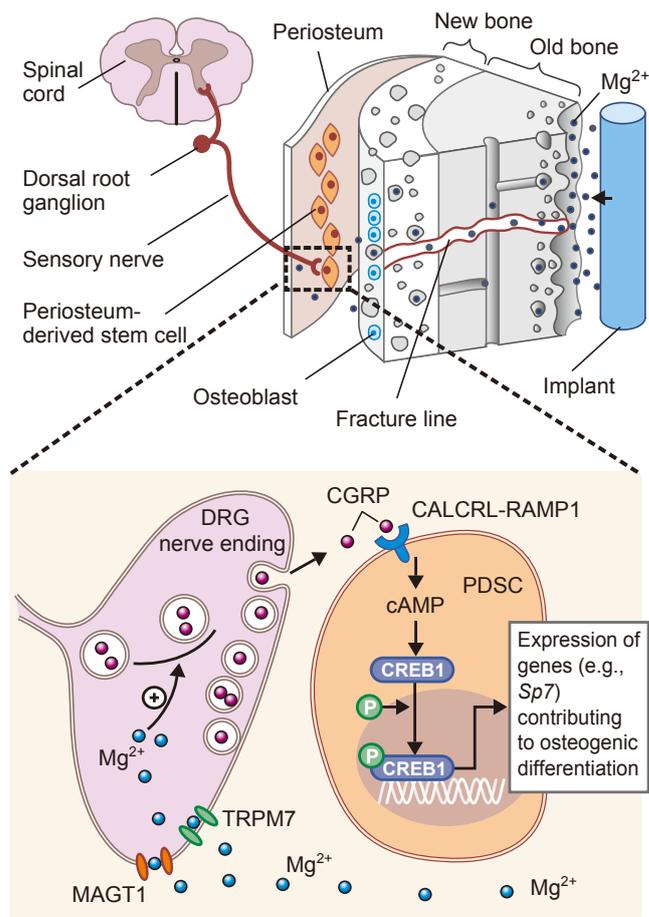
4. shRNA を用いて CGRP の受容体遺伝子 *Calcrl* の発現を抑制すると Mg インプラント埋入による骨新生はコントロールラットと比べ減少した。一方, *Calcrl* 過剰発現ラットでは Mg インプラント埋入による骨新生が増加した。

5. CGRP 共受容体である *Ramp1* 過剰発現によっても Mg インプラントによる骨新生が増加し, 一方発現抑制ラットでは Mg インプラントに新生は減少した。

6.  $Mg^{2+}$  は DRG において CGRP を内包するシナプス小胞の神経末端への集積を促進した。 $Mg^{2+}$  は神経細胞内の ATP 濃度の増加とアクチン重合を促進した。

7.  $Mg^{2+}$ -Fura2 色素を用いて神経細胞内に  $Mg^{2+}$  が流入し, その流入は Mg 輸送体である MAGT1, TRPM7 の阻害薬により抑制されることが示された。

8. Mg インプラントを埋入した大腿骨の骨膜細胞では幹細胞マーカー遺伝子発現が増加し, 骨基質産生能に富む骨膜由来幹細胞 (PDSCs) の特性を示した。



【図】 骨髓内に留置された Mg インプラントから遊離した  $Mg^{2+}$  は骨折線を通じて骨膜上の知覚神経に到達し, Mg 輸送体 TRPM7, MAGT1 を介して神経細胞内に流入する。流入した  $Mg^{2+}$  はシナプス小胞を神経軸索末端まで誘導し CGRP の放出を促進する。CGRP は骨膜幹細胞が発現する CALCRL-RAMP1 受容体に結合し, 細胞内 cAMP 濃度を増加させることにより, 幹細胞の骨芽細胞への分化を促進する。

9. PDSCs は CGRP により骨芽細胞への分化が誘導され, 骨基質産生が増大した。CGRP のこの効果は PDSCs での *Calcrl* または *Ramp1* の発現抑制により減少し, 過剰発現により増加した。

10.  $Mg^{2+}$  存在下で培養した DRG 細胞培養上清を PDSCs に添加すると  $Mg^{2+}$  非存在下で培養した DRG 培養上清を添加した PDSCs と比べ, 骨基質産生が増加した。

11. 卵巣摘出により骨粗鬆症を呈するラットでの骨折治癒において、Mg 髄内釘は非Mg 髄内釘と比べ、骨折治癒早期(2~4週)の骨新生を促進した。

12. アデノウイルスを用いて*Ramp1*発現を抑制したラットではMg 髄内釘による骨折治癒促進効果が減少した。

## ■結論

本研究によりMg<sup>2+</sup>が骨膜上の知覚神経のCGRP産生を増加させることにより骨膜幹細胞の骨芽細胞分化と骨形成を促進することが初めて明らかとなり(図)、Mg<sup>2+</sup>の整形外科的治療における有用性が示唆された。

## ■コメント■

Mg含有生体インプラントは近年急速に研究が進んでいる分野であり、臨床応用が期待されている素材である。しかしながら、マグネシウムは生体内では早期に分解するため、髄内釘など長期の強度保持が必要な医療材料としては改善点が多く残っており、医工学の連携による材質の改善が待たれる。

岡山大学医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野 奥井 達雄

# 抗スクレロstin抗体投与により骨ライニング細胞は活動性の骨芽細胞へと転換される

## Sclerostin antibody administration converts bone lining cells into active osteoblasts

Kim SW, Lu Y, Williams EA, Lai F, Lee JY, Enishi T, Balani DH, Ominsky MS, Ke HZ, Kronenberg HM, and Wein MN

*Journal of Bone and Mineral Research*

Early View (Online Version of Record published before inclusion in an issue) Version of Record online: 30 JAN 2017. DOI: 10.1002/jbmr.3038

© 2016 American Society for Bone and Mineral Research

Reproduced from J Bone Miner Res 2016, doi: 10.1002/jbmr.3038 with permission of the American Society for Bone and Mineral Research.

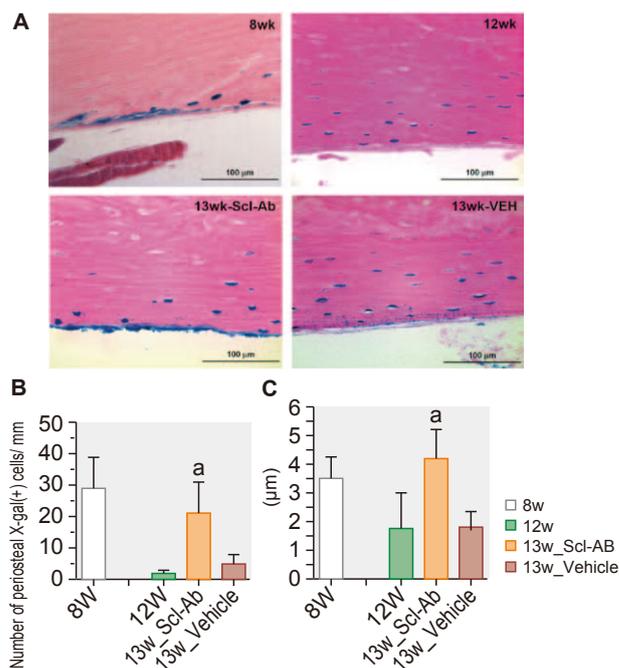
### ■ 要旨

抗スクレロstin抗体 (Scl-Ab) は、静止期の骨において骨芽細胞活性を増加させ、特にモデリングに基づく骨形成を増加する。このことは、骨ライニング細胞が活動性の骨芽細胞へと転換されることに起因するということが骨組織研究により示唆された。しかしながら、Scl-Abによる、骨ライニング細胞の活動性骨芽細胞への転換を直接的に示したデータはない。本研究ではマウスの骨膜および骨内膜表面においてScl-Abが骨ライニング細胞の活動性骨芽細胞への転換を促進するかどうかの検討のため、生体内系列追跡手法を用いた。DMP1およびオステオカルシンプロモーターを用いた、二つの独立したタモキシフェン誘導性の系列追跡手法にて、成熟骨芽細胞およびその子孫細胞をラベリングした。長期の「追跡」期間を経ると、骨膜上のラベリングされた細胞の大部分は非薄化し、静止期骨ライニング細胞であると考えられた。その後、vehicleおよびScl-Ab (25 mg/kg) を週2回投与し、安楽死の後、ラベリングされた細胞をカウントし、厚みを定量し、増殖・アポトーシスを評価した。Scl-Ab投与により骨膜および骨内膜表面の双方で、骨芽細胞の活性化と一致して、ラベリングされた細胞の厚みの平均値は有意に増加した(図1)が、増殖やアポトーシスには影響なかった(図2)。したがって、マウスにおけるScl-Ab投与では、静止期骨ライニング細胞の直接的な再活性化が骨芽細胞数の急速な増加に寄与するといえた。

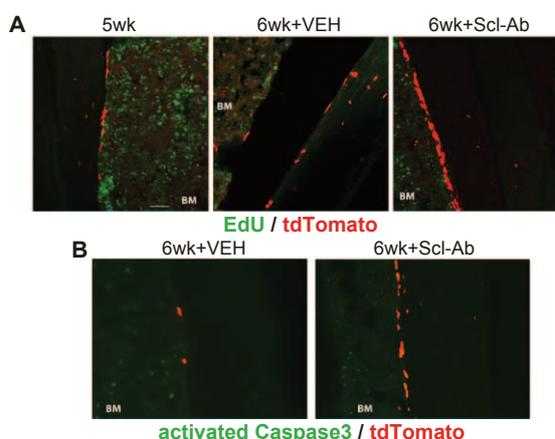
### ■ コメント

本研究は生体内系列追跡手法にて、マウス生体内の静止期骨ライニング細胞をラベリングし、その後、Scl-Abを投与することによる変化をみることで、再活性化が起きていることを直接的に示した研究である。今後そのメカニズムの解明が期待される。

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



【図1】大腿骨骨膜表面のLacZ陽性骨芽細胞子孫細胞に対するScl-Ab投与の効果  
A:最終タモキシフェン投与後2日群(8w),4週群(12w),12w後に週2回のScl-Ab投与群(13w\_Scl-Ab),12w後に週2回のvehicle投与群(13w\_vehicle)のX-gal染色像。B: X-gal陽性細胞の数。C: 厚み。a:  $p < 0.05$  versus 12w or 13w\_vehicle.



【図2】Scl-Ab投与は骨内膜ライニング細胞の増殖・アポトーシスに影響を及ぼさない  
A: 安楽死の4時間前にマウスにEdUを投与した, EdUとtdTomatoの共焦点イメージ。EdU陽性骨髄細胞は多数存在したが、骨表面にはEdU陽性tdTomato陽性細胞は存在しなかった。Scale bar=50μm。B: 活性化caspase3(緑)を認識する抗体で染色した像。caspase3陽性骨髄細胞は多数存在したが、骨表面のtdTomato陽性細胞はcaspase3陽性のものはいずれの群でも存在しなかった。

# 細胞死の可視化により，マウス発達期の骨形成に Atg9a 依存性ネクロシスが関与することが明らかとなった

## Vital staining for cell death identifies Atg9a-dependent necrosis in developmental bone formation in mouse

Imagawa Y, Saitoh T, and Tsujimoto Y

Nature Communications 7 : 13391, 2016

© The Author(s), 2016.

### ■背景・目的

様々な生命現象において重要な役割を担うプログラム細胞死は，形態学的に，アポトーシスと非アポトーシス型細胞死に分類される。個体発生期の形態形成におけるアポトーシスの重要性は明らかとなっているが，壊死様の形態を示す非アポトーシス型細胞死の役割は不明である。本研究では，生体内でアポトーシスと非アポトーシス型細胞死を可視化する手法を確立し，発生過程における非アポトーシス型プログラム細胞死の重要性について検討を行った。

### ■方法・結果

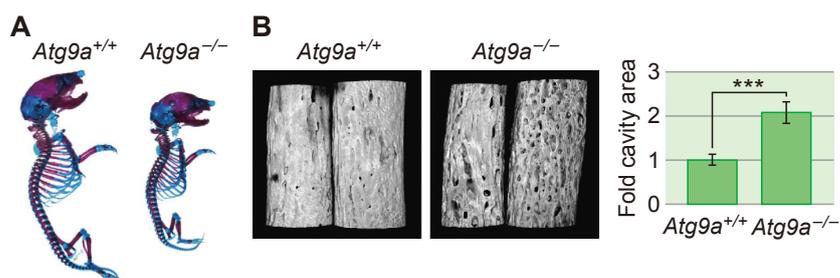
1. 胎生期 13.5 日齢の卵黄嚢血管に，アポトーシス細胞を染色するアクリジンオレンジ (AO) と，壊死細胞の検出に用いられるヨウ化プロピジウム (PI) を注入し，マウス肢芽の指間部で生じる細胞死を観察した。その結果，指間部で細胞死を起こした細胞のうち，AO 陽性は 57.0%，PI 陽性は 40.9% で，AO/PI 陽性の細胞は 2.1% であった。

2. 透過型電子顕微鏡により，AO 陽性細胞の細胞膜は破壊されずに，マクロファージに取り込まれることが判明した。一方，PI 陽性細胞は細胞内小器官の膨張，細胞膜の破裂およびクロマチン凝縮など壊死に特徴的な形態を示した。

3. アポトーシスに必須のカパーゼ 9 (Casp9) 遺伝子を欠損させたマウス，およびアポトーシス経路の促進に重要な Bax 遺伝子および Bak 遺伝子を共に欠損させたマウスでは，指間部における AO 陽性細胞および PI 陽性細胞が完全に消失していた。しかし，指の骨形成部において，非アポトーシス型 PI 陽性細胞が検出された。

4. 非アポトーシス型 PI 細胞の出現部位は，アリザリンレッド染色陽性の石灰化部位に一致していた。また，これらの細胞はアポトーシスのマーカーである活性化 Caspase3 陰性であった。

5. 透過型電子顕微鏡により，非アポトーシス型 PI 陽性細胞は石灰化組織と，石灰化組織の境界に観察される



【図】 Atg9a 遺伝子欠損マウス (Atg9a<sup>-/-</sup>) における骨の異常

Atg9a 遺伝子欠損マウスは野生型マウス (Atg9a<sup>+/+</sup>) に比較して小さく (A)，骨表面には多数の孔を認めた (B)。グラフは骨表面の孔の面積を計測した結果を示す。

高電子密度領域に存在することが明らかとなった。

6. オートファジー関連遺伝子の一つである Atg9 遺伝子欠損マウス (Atg9a<sup>-/-</sup>) では指間部の AO 陽性細胞は観察されたが，骨形成部の非アポトーシス型 PI 陽性細胞は消失していた。

7. Atg9a<sup>-/-</sup> マウスの PI 陽性細胞では，オートファジーのマーカーである LC3 の発現誘導とオートファゴゾーム形成は見られなかった。

8. Atg9a<sup>-/-</sup> マウスは生後すぐに死亡し，身体も小さかった (図 A)。レーザー走査型共焦点顕微鏡により生後 0 日齢マウスの骨表面を解析した結果，Atg9a<sup>-/-</sup> マウスの骨表面は野生型に比較して粗く多孔性で骨の粗鬆化が見られた (図 B)。一方，Atg5 遺伝子欠損マウスではこれらの表現型は見られなかった。

### ■結論

Atg9a を介した非アポトーシス型プログラム細胞死は，骨の石灰化に重要であることが明らかとなった。

### ■コメント

壊死型の細胞死が骨形成，特に石灰化に重要であることを示唆する研究である。この細胞死が活性化される分子メカニズムが明らかとなれば，骨の石灰化機構の理解が進む可能性がある。また，Atg9a<sup>-/-</sup> マウスの骨が粗鬆化を示すことからオートファジーを介する細胞壊死と骨粗鬆症とが関連する可能性が推測される。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

## 破骨細胞の活動性によるpH変化のリアルタイム生体イメージング

## Real-time intravital imaging of pH variation associated with osteoclast activity

Maeda H, Kowada T, Kikuta J, Furuya M, Shirazaki M, Mizukami S, Ishii M, and Kikuchi K

Nature Chemical Biology 12 : 579-585, 2016

© 2016 Nature America, Inc. All rights reserved.

## 背景

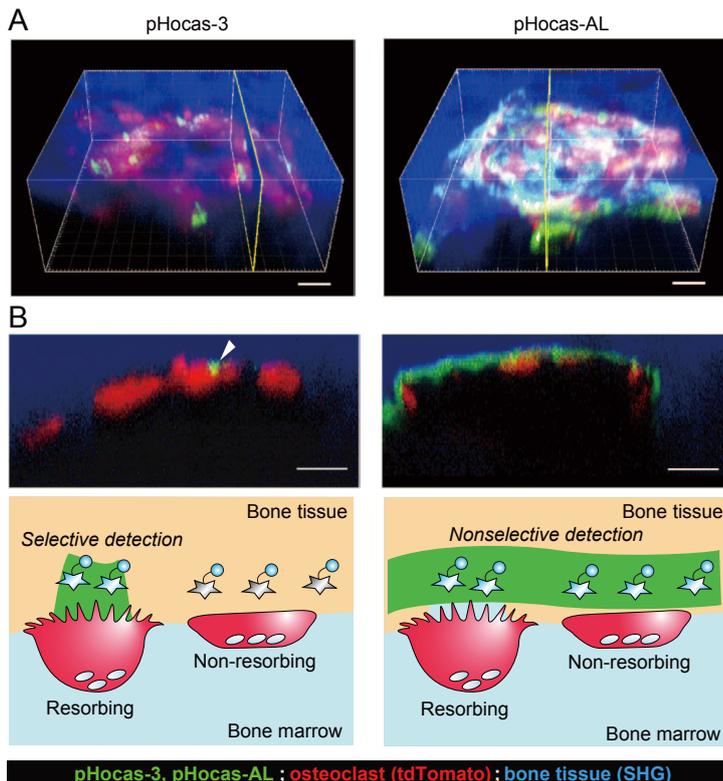
二光子励起顕微鏡 (TPEM) を用いたイメージングは生体における細胞動態の観察に非常に有用な解析手法である。蛍光標識に用いられる低分子プローブ (SMP) は多彩な修飾ができ、様々な細胞活性を評価できるが、標的細胞への指向性に乏しい。このため、SMPをTPEMに活用できた事例は少ない。著者らは標的部位への指向性が高く、TPEMでの長時間の観察に耐え、細胞機能の観察が可能な新規SMPの開発に臨んだ。

## 方法と結果

骨組織のイメージングにおいてはレーザー照射と破骨細胞が産生する活性酸素種 (ROS) により蛍光標識試薬が分解し、蛍光が減弱しうる。そこで、BODIPY色素をベースに、ROSに対して安定で、ビスホスホネート基による骨組織への指向性を有し、光誘起電子移動 (PeT) により酸性条件下で蛍光を発するSMPを設計した。適切な光特性の検討のため、酸解離定数 ( $pK_a$ ) の異なるpHocas-1/2/3の3種類のSMPとpHに関わらず蛍光を発するpHocas-AL (コントロール) を合成した。

pHocas-1 ~ 3はpHの低下に伴い蛍光強度が増大した。一方、pHocas-ALはpHに関わらずほぼ一定の蛍光強度を示した。3種類のSMPの中でpHocas-3の $pK_a$ が最も既存の蛍光プローブに近似していたため、これが最も破骨細胞のイメージングに適すると考えられた。pHocas-3の蛍光強度はpH変化を繰り返しても減弱しなかった。

次に、pHocas-3/ALを実際に生体イメージングに使用した。TRAP-tdTomatoマウスにpHocas-3またはpHocas-ALを皮下注射し、頭蓋冠をTPEMにて観察したところ、破骨細胞、SMP、骨組織 (第二次高調波発生: SHGにより可視化) が描出された。pHocas-ALを投与した場合は骨面全体が標識されたが、pHocas-3の場合は破骨細胞直下の一部の領域のみが標識され (図)、骨吸収の起きている箇所のみ標識されることが示された。



【図】新規低分子プローブpHocas-3は骨吸収部位で特異的に蛍光を発する

A. 新規低分子プローブによる骨吸収の生体三次元イメージング。左: pHocas-3により骨吸収部位が検出された。右: コントロールの低分子プローブpHocas-ALにより骨面全体が蛍光標識された。B. 上: Aの断面像。下: 新規低分子プローブによる蛍光標識の模式図。緑: 新規低分子プローブ、赤: 破骨細胞、青: 骨面

この系を用いて、生体における破骨細胞の骨吸収活性を定量評価した。マウスにRANKLを投与すると48時間後に骨を吸収している破骨細胞の割合が2倍に増加した。8時間のタイムラプス撮影の中で、pHocas-3陽性領域の出現と消失の繰り返しが見られた。また、不動性で細胞の中心部で骨吸収を行う破骨細胞がいる一方で、先端部で吸収を行う移動性のものも存在することが明らかになった。プロトンポンプ阻害剤を投与することにより骨吸収活性は阻害されたが、細胞の運動性には変化が認められず、細胞の運動性は吸収活性の制御を受けないことが示唆された。

## ■結論

著者らの開発した新規SMPにより、破骨細胞による骨吸収のイメージングが可能となり、破骨細胞の運動性と吸収活性の関連を解析することができた。

## ■コメント■

これまで、破骨細胞機能の評価は培養破骨細胞を用いて行われてきた。しかし、培養破骨細胞の形態は生体内での形態と大きく異なるため、培養細胞を用いることの是非が議論されてきた。生体における破骨細胞機能が長時間にわたり記録できるようになったことの意義は大きい。また、新規SMPの設計に際し、安定性、標的臓器への指向性、側鎖の置換による光特性の最適化を行った際に蓄積されたノウハウは今後他のSMPを用いた細胞機能の解析にも生かされていくと考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀

# 骨細胞のRANKLは、エストロゲン欠乏によるB細胞の増加と骨量低下に必須である

RANKL (receptor activator of NFκB ligand) produced by osteocytes is required for the increase in B cells and bone loss caused by estrogen deficiency in mice

Fujiwara Y, Piemontese M, Liu Y, Thostenson JD, Xiong J, and O'Brien CA

*The Journal of Biological Chemistry* 291 : 24838-24850, 2016

© 2016 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

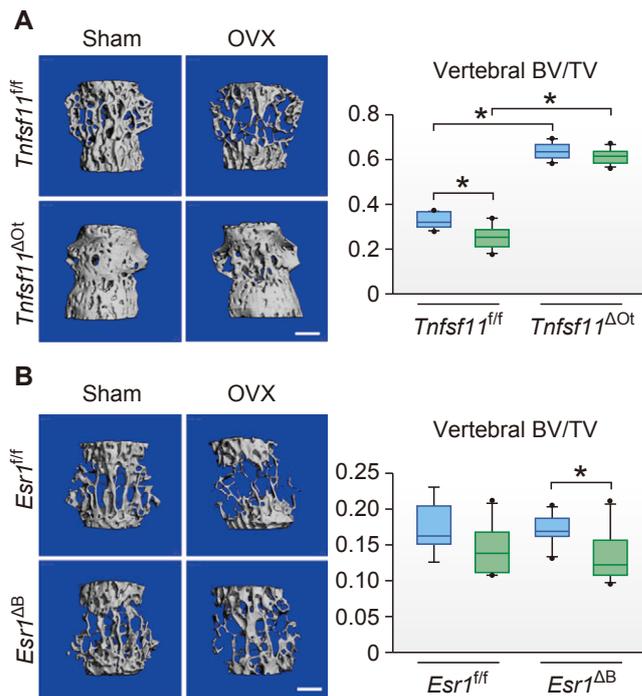
## ■背景

骨細胞により産生されるRANKLは破骨細胞の形成に必須である。また、B細胞によるRANKLの産生が、エストロゲン欠乏による骨破壊に関与することも示唆されている。本論文では、骨細胞により産生されるRANKLが、エストロゲン欠乏状態における破骨細胞性骨破壊とB細胞数の増加にどのように関与しているかを明らかにした。

## ■方法と結果

骨細胞のRANKL産生とエストロゲン欠乏による骨吸収の関連性を見出すため、骨細胞特異的なRANKL欠損マウス (*Tnfsf11<sup>ΔOt</sup>*) で卵巣摘出術 (OVX) を施した。コントロールマウス (*Tnfsf11<sup>fl/fl</sup>*) ではOVXにより破骨細胞が増加し骨量の減少が観察されたが、*Tnfsf11<sup>ΔOt</sup>*マウスの破骨細胞は増加せず骨量にも変化は見られなかった (図A)。脛骨における*Tnfsf11*と*Tnfsf11b*の発現量の変化は、*Tnfsf11<sup>fl/fl</sup>*と*Tnfsf11<sup>ΔOt</sup>*マウスにおいて、エストロゲン欠乏によって著明な差は見出されなかった。この結果から、骨細胞によるRANKLの産生が、エストロゲン欠乏状態における破骨細胞増加と骨量の減少にとって必須であるが、これはRANKLやOPGの産生量の変化に寄与していない可能性が示唆された。さらに、OVX後にB細胞数が、*Tnfsf11<sup>fl/fl</sup>*マウスでは増加したが、*Tnfsf11<sup>ΔOt</sup>*マウスでは、その変化は抑制されていた。単球についても同様の傾向が見出されたが、T細胞数や赤血球数ではOVX後に変化の差異は見出されなかった。興味深いことに、B細胞分化を促進するIL-7やCXCL-12の骨におけるmRNA発現が、コントロールマウスではOVX後に上昇が確認されるのに対して、*Tnfsf11<sup>ΔOt</sup>*マウスでは、その発現上昇が抑制されていた。先行研究から、B細胞においてRANKをノックアウトしてもOVX後にB細胞数が変化しないことが報告されている。さらにエストロゲン欠乏状態で骨細胞の産生するRANKLの発現が変化しないことを鑑みると、骨細胞のRANKLは何らかの経路でB細胞数を制御しており、その一因として、骨中におけるIL-7やCXCL-12の発現制御が推察される。

次に、エストロゲンとB細胞数の関係を明らかにす



【図】骨細胞特異的なRANKL欠損マウス(上段)とB細胞特異的なERα欠損マウス(下段)の骨解析

骨細胞でRANKLが欠損すると、エストロゲン欠乏性骨粗鬆症を発症しない。また、B細胞でエストロゲン受容体を欠損させても、エストロゲン欠乏性骨粗鬆症を発症する。

るために、エストロゲン受容体ERαをコードする*Esr1*遺伝子をB細胞特異的に欠損させるマウスを作成した。OVXを施した結果、B細胞特異的にERαが欠損しても、OVXによるB細胞数の変化に、コントロール群との差異は見られなかった (図B)。この結果は、エストロゲンが、B細胞へ直接的に影響を与えていないことを示唆している。

過去の報告では、B細胞をM-CSFとRANKLで培養すると、破骨前駆細胞の性質を示すことが見出されているが、生体内でこの仮説の実証はされていなかった。実際、高純度のCD19陽性細胞を単離し、M-CSFとRANKLの存在下で培養したところ、破骨細胞の形成が

確認された。しかしながら、この*in vitro*の解析系では骨髄系細胞の混在を棄却できないため、CD19-CreマウスとtdTomato reporterマウスを交配し、B細胞が特異的に赤色蛍光を発するマウスを作成し解析した。このレポーターマウスから採取したCD19陽性細胞は赤色の蛍光を強く示したが、破骨細胞の分化誘導したTRAP陽性細胞では、赤色蛍光は全く確認されなかった。一方、LysM-Creマウスを用いて赤色蛍光で標識した骨髄マクロファージ細胞(BMMs)と、無標識のBMMsを混合して培養すると、標識したBMMsが数%含まれているだけで、赤色蛍光が認められる破骨細胞が存在した。さらに、生体レベルでB細胞が破骨細胞に分化能を有するか解析した結果、海綿骨表面に存在する破骨細胞には、エストロゲンの欠乏に関わらず、赤色蛍光は見出されなかった。

### ■結論

エストロゲン欠乏状態において骨細胞により産生されるRANKLは、骨破壊にとって必須であり、また、B細胞の骨髄中での増加においても同様に重要な役割を担っていることが明らかになった。そして、エストロゲン欠損による骨のリモデリングの破綻が、B細胞の生存や分化を司る重要な因子の発現制御に関与していることも見出された。一方、これまで提唱されてきたB細胞が、直接、破骨細胞に分化するという仮説は、生体レベルでの検証によって否定された。

### ■コメント■

本研究から、エストロゲン欠乏性骨粗鬆症において、骨細胞から産生されるRANKLが、破骨細胞を分化誘導し骨破壊をもたらすとともに、骨髄中のB細胞数の増加にも重要な役割を担う分子であることが示唆された。骨細胞の産生するRANKLとB細胞数の増加のメカニズムについて、いまだ不明な点が多く、骨粗鬆症の新たな治療戦略を考える上でも今後の研究の発展に期待がもたれる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 権藤 理夢, 中島 友紀

# マウスでは選択的セロトニン再取り込み阻害薬は末梢での抗骨吸収作用を中枢性に無効化することにより骨量減少を引き起こす

## Serotonin-reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local anti-resorptive effect

Ortuño MJ, Robinson ST, Subramanyam P, Paone R, Huang Y-Y, Guo XE, Colecraft HM, Mann JJ, and Ducy P

*Nature Medicine* 22 : 1170-1179, 2016

©2016 Nature America, Inc. All rights reserved.

### ■背景・目的

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は抗うつ薬として広く用いられているが、近年その慢性的な使用による骨折リスクの増加が懸念されている。この副作用を生じる機序は明らかでなく、予防する有効な方法も確立されていない。本研究では、SSRIである fluoxetine (Flx) の長期投与が骨リモデリングに与える影響とその機序を明らかにし、SSRIの長期投与による骨への有害事象を防ぐ治療戦略を検討した。

### ■方法・結果

1. メスマウスに3週間Flxを投与した場合、骨形成に変化はなかったが、骨吸収の抑制により骨量が増加した。一方6週間の長期投与では骨吸収は抑制されず、骨形成の抑制により骨量が減少した。

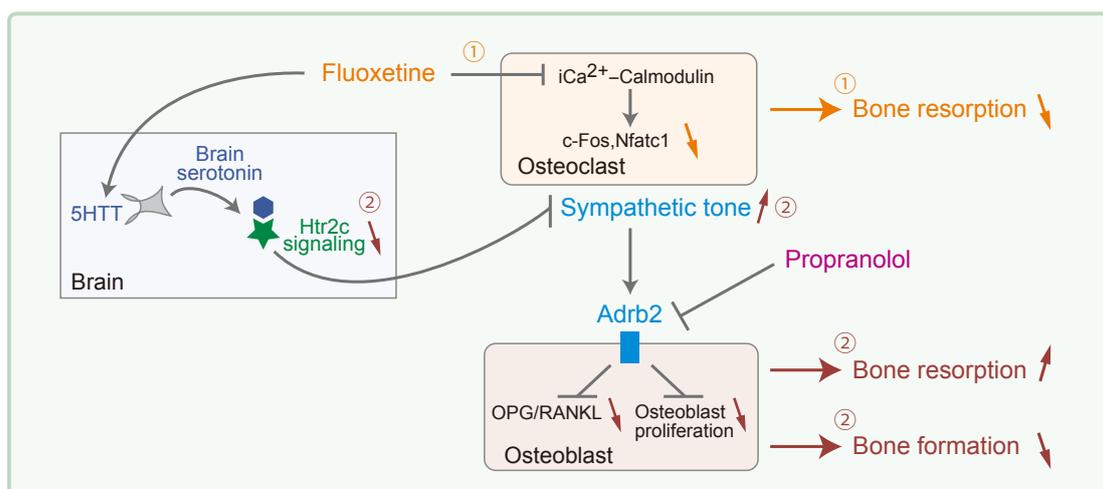
2. FlxはCa<sup>2+</sup>-カルモデュリン-CREBシグナルを抑制し*c-Fos*や*Nfatc1*の発現を抑制した。またFlx, paroxetine (Paro), fluvoxamine (Fluvo)等のSSRIは*in vitro*において破骨細胞の分化、融合、接着、骨吸収活性を阻害した。

3. SSRIはセロトニントランスポーター、5HTTを阻害するが、Flxは5HTT欠損マウス (*Slc6a4*<sup>-/-</sup>マウス)由来の破骨細胞を抑制し、さらに3週間のFlx投与は*Slc6a4*<sup>-/-</sup>マウスの骨においても破骨細胞を減少させ骨量が増加した。したがって、Flxによる破骨細胞分化と機能の抑制は5HTTに依存しないと考えられる。

4. Flxは*in vitro*では骨芽細胞の機能や分化に影響しなかった。

5. Flx 3週間投与により*Nfatc1*発現が低下したが、6週間投与では*Nfatc1*発現の低下は見られず、RANKL発現が上昇した。RANKL発現上昇によってRANK-NF-κB経路が活性化され、FlxによるCa<sup>2+</sup>-カルモデュリン経路抑制によって低下する*Nfatc1*発現を回復させたと考えられる。

6. RANKL発現増加による骨量減少は交感神経系の亢進で観察されることから、Flxの交感神経系への影響を検討したところ、Flx6週間投与で尿中エピネフリン、ノルエピネフリン、褐色脂肪の*Ucp1*発現の上昇など交感神経の亢進がみられた。



【図】本研究の仮説。① Flxは直接破骨細胞に作用し、Ca<sup>2+</sup>-カルモデュリンシグナルによる*c-Fos*、*Nfatc1*の発現を抑制することで骨吸収を抑制する。② Flxは5HTTによるセロトニンの再取り込みを抑制し、脳のセロトニンシグナルを増強するが時間経過とともにHtr2cの脱感作が起こる。その結果、交感神経系が活性化し、骨吸収が増加し骨形成が低下する。短期間のFlx投与では①の効果が一過性に現れ骨吸収の減少に伴って骨量が増加する。長期投与では①の直接作用と②の中枢を介した交感神経系の作用が骨吸収の点で拮抗する一方、骨形成が減少し骨量は減少する。Flxとプロプラノロールを併用することで交感神経系の作用による骨芽細胞活性と骨形成の抑制は予防できる。

7. セロトニン受容体Htr2cの活性化はエピネフリン、ノルエピネフリンの放出を抑制する。Flx3週間投与マウスではHtr2cシグナルが増加したが、6週間投与マウスではHtr2cが発現低下し、Htr2cシグナルの脱感作が誘導された。

8. セロトニン合成酵素Tph2欠損マウス $Tph2^{-/-}$ や $Slc6a4^{-/-}$ マウスではFlxを6週間投与しても骨形成は低下せず、骨量は減少しなかった。しかしFlxの破骨細胞抑制作用により骨量は増加した。したがってFlx長期投与による骨量低下は脳内セロトニンの作用によると考えられる。

9. Flx6週間投与でメスと同様にオスのマウスでも骨形成の減少に伴う骨量減少が見られた。

10. Flxに $\beta$ 遮断薬プロプラノロールを併用したマウスでは骨量減少はみられなかった。

## ■結論

SSRIは骨リモデリングに対して相反する効果を有し、末梢では骨吸収を抑制するが、長期投与では中枢性に交感神経系の活性化を介して骨吸収抑制効果は消失し、骨形成抑制によって骨量を減少させる。プロプラノロールは長期間のFlx投与による骨量減少を予防することから、SSRI慢性投与による骨への有害作用を防ぐと期待される(図)。

## ■コメント■

抗うつ剤の長期間使用による骨量減少のメカニズムを脳神経系の骨代謝への影響と併せて検討した研究で、非常に複雑なメカニズムを解明した点は評価できる。しかしうつ病患者での骨量減少をマウスと同様のメカニズムで説明できるのか、また $\beta$ 遮断薬のうつ病患者における効果なども含めてさらに検討が望まれる。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

# SIKは副甲状腺ホルモンに対する骨細胞の応答性を制御する

## SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone

Wein MN, Liang Y, Goransson O, Sundberg TB, Wang J, Williams EA, O'Meara MJ, Govea N, Beqo B, Nishimori S, Nagano K, Brooks DJ, Martins JS, Corbin B, Anselmo A, Sadreyev R, Wu JY, Sakamoto K, Foretz M, Xavier RJ, Baron R, Bouxsein ML, Gardella TJ, Divieti-Pajevic P, Gray NS, and Kronenberg HM

Nature Communications 7 : 13176, 2016

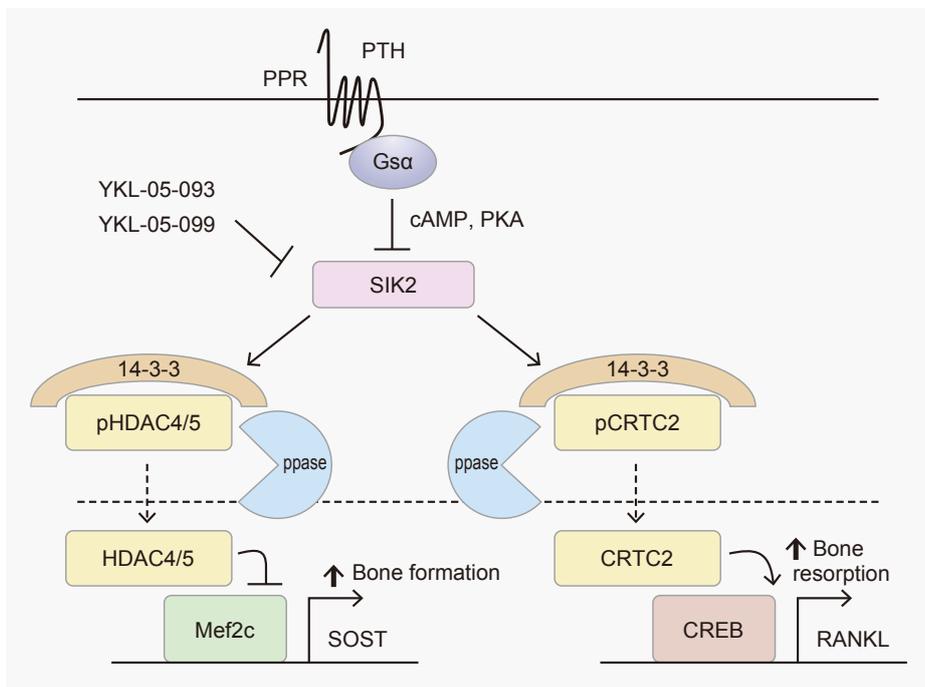
© The Author(s), 2016.

### 背景

HDAC5は骨細胞におけるMEF2C依存的SOST発現を抑制することが報告されているが、PTHシグナルにおける役割は不明な点が残されていた。

### 方法と結果

クラスIIa HDACであるHDAC4とHDAC5の骨細胞における機能を確認するため、*Dmp1-Cre*によるHDAC4のコンディショナル欠損(cKO)マウスとHDAC5欠損マウスの交配によって得られた二重欠損マウスを作製したところ、単一欠損ではみられなかった劇的な海綿骨量の低下、骨細胞数の上昇などが観察された。そこで著者らはPTHによるSOST発現抑制にクラスIIa HDACが関わるかどうかを調べた。骨細胞株Ocy454細胞に対するPTH刺激によって、HDAC4/5のどちらも細胞質から核への局在変化を起こし、リン酸化HDAC4/5が低下した。また、CRISPR/Cas9によって作製した*Gsa*欠損Ocy454細胞でPTH誘導性のHDAC4/5のリン酸化減少と核内移行が起きなかったことから、cAMPシグナルが必要であると考えられた。*in vivo*でのPTHシグナルにおけるHDAC4/5の重要性を決定するため、HDAC4、5それぞれの単一欠損マウス、もしくは二重欠損マウスへのPTH投与後早期の効果を調べた。いずれのマウスにおいてもRANKL発現量は同程度に上昇した一方、二重欠損マウスにおいてのみ、PTH投与後のSOST発現低下が観察されなかった。以上から、HDAC4/5がPTH受容体シグナルの下流因子として、PTH誘導性SOST発現低下に必須であることが示された。



【図】 SIK2を介した骨細胞におけるPTHシグナルの想定されるメカニズム

定常状態ではSIK2が基質のHDAC4/5とCRTC2をリン酸化し、細胞質への局在を制御している。PTHシグナルにより活性化されるPKA依存的にSIK2がリン酸化されることで不活性化すると、HDAC4/5とCRTC2が未知のフォスファターゼ(ppase)により脱リン酸化され、核内移行する。核内では、HDAC4/5はMef2CによるSOST発現を抑制し、CRTC2はCREBによるRANKL発現を促進する。低分子SIK抑制剤は直接的にSIK2を抑制することで、PTHの作用をミミックすることができる。

著者らは次にPTH誘導性のリン酸化HDAC4/5減少に関わる分子を同定するため、既知のHDACキナーゼのうち、AMPKファミリーメンバーのSIK (salt inducible kinase) に着目した。Ocy454細胞において発現するSIK2とSIK3はどちらも主に細胞質に存在しており、ノックダウンによりHDAC4/5のリン酸化が有意に低下した。骨細胞におけるPTHシグナルはSIK2のリン酸化を誘導する一方、SIK3リン酸化は誘導されなかった。SIK2をノックダウンした細胞でのPTH標的遺伝子*Cited1*発現は正常であった一方、PTH誘導性のリン酸化HDAC4/5減少とSOST発現低下は起きなかった。さらに興味深いことにPTH誘導性RANKL発現上昇もSIK2欠損骨細胞では起こらなかったことから、

HDAC4/5以外のSIK基質がPTH誘導性RANKL発現誘導に関わっていることが示唆された。*Dmp1-Cre*によるSIK2 cKOマウスに対するPTH投与後の骨におけるSOSTとRANKLの発現変動が観察されなかったことから、*in vivo*でもPTHシグナルにSIK2が重要な役割を担っていることが確認された。

さらに、PTH誘導性RANKL発現調節にSIKがどのように関わるのかを調べた。これまでの報告で、この過程にRANKLエンハンサーへのCREBの結合が重要であることが示唆されてきたが、CREBがSIKの基質であることは知られていない。一方でCREBコアクチベーターのCRTC (cAMP-regulated transcriptional coactivator) はSIKの基質であることが知られていることから、3つのCRTCをそれぞれノックダウンしたところ、CRTC2をノックダウンした場合にのみ、PTH誘導性のRANKL発現上昇が抑制された。また、Ocy454細胞においてCRTC2がPTH誘導性にRANKLエンハンサーにリクルートされることも証明された。これらの結果から、2つの重要なSIKの基質であるHDAC4/5とCRTC2が、それぞれPTH誘導性のSOSTとRANKLの発現制御に重要な役割を担っていることが示された。

次に、著者らは既知のSIKキナーゼ阻害剤の特異性と薬理学的作用を改善した物質を探すため、類縁体のスクリーニングを行い、YKL-04-114とYKL-05-093の同定に至った。これらの化合物によりOcy454細胞を処理すると、急速かつ用量依存的にリン酸化HDAC4/5が減少し、HDAC4とCRTC2の核内移行が促進され、SOST発現抑制とRANKL発現上昇が誘導された。実際、SIK2/3ノックダウン細胞に対するYKL-05-093処理はSOST発現抑制を誘導せず、CRTC2ノックダウン細胞に対するYKL-05-093処理はRANKL発現上昇を誘導しなかった。PTH、もしくはYKL-05-093刺激後Ocy454細胞のRNA-seqを行ったところ、PTHによって制御される446遺伝子のうち、32%にあたる142遺伝子がYKL-05-093によって同一の制御パターンを示すことがわかった。以上から、Ocy454細胞におけるPTHシグナルの主要な経路はSIK抑制によってミミックできることが証明された。マウスへのYKL-05-093投与後早期にSOST発現抑制とRANKL発現上昇が引き起こされたことから、YKL-05-093は*in vivo*でもPTHによって使用される遺伝子発現プログラムと同様の制御を行うことが示唆され、SIK抑制がPTHによって誘導される骨細胞内遺伝子発現制御に重要なメカニズムであることを同定した。

YKL-05-093は毒性が高く、骨に対する影響を調べることは不可能であったため、著者らは最近報告された類縁体であるYKL-05-099をマウスに2週間、毎日腹腔投

与を行った。結果、RANKL発現上昇、SOST発現低下(ただし統計学的有意差なし)、海綿骨量や骨芽細胞数、類骨面、石灰化面上昇と、破骨細胞数の減少が観察された。破骨細胞数の減少以外は、PTHを毎日投与した結果と極めて類似した知見である。YKL-05-099投与によりRANKL発現が上昇するにも関わらず、破骨細胞数増加が観察されなかったことは、YKL-05-099が、SIKに加えて、Srcやc-Fmsをも阻害することが原因と考えられた。

## ■結論

骨細胞におけるPTHシグナルの主要な経路にSIK抑制が関わっており、低分子SIK抑制剤はPTHの骨格系への効果と類似の作用を発揮することで治療効果が期待できる。

## ■コメント

PTHシグナル下流に関して詳細に解析した論文である。今後、軟骨細胞などの他のPTH・PTHrP標的細胞におけるSIKの重要性に関する解析が必要であると考えられる。また、HDAC4/5の二重欠損マウスでPTH間欠投与による骨同化作用が維持されていたという結果から明らかになったように、PTHの薬理作用に関わる、クラスIIa HDACとSOST非依存的な経路が存在する可能性も示唆された。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人, 中島 友紀

# GDF11は破骨細胞分化を促進し、骨芽細胞分化を抑制して骨量を低下させる

## GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation

Liu W, Zhou L, Zhou C, Zhang S, Jing J, Xie L, Sun N, Duan X, Jing W, Liang X, Zhao H, Ye L, Chen Q, and Yuan Q

Nature Communications 7 : 12794, 2016

© The Author(s), 2016.

### 背景

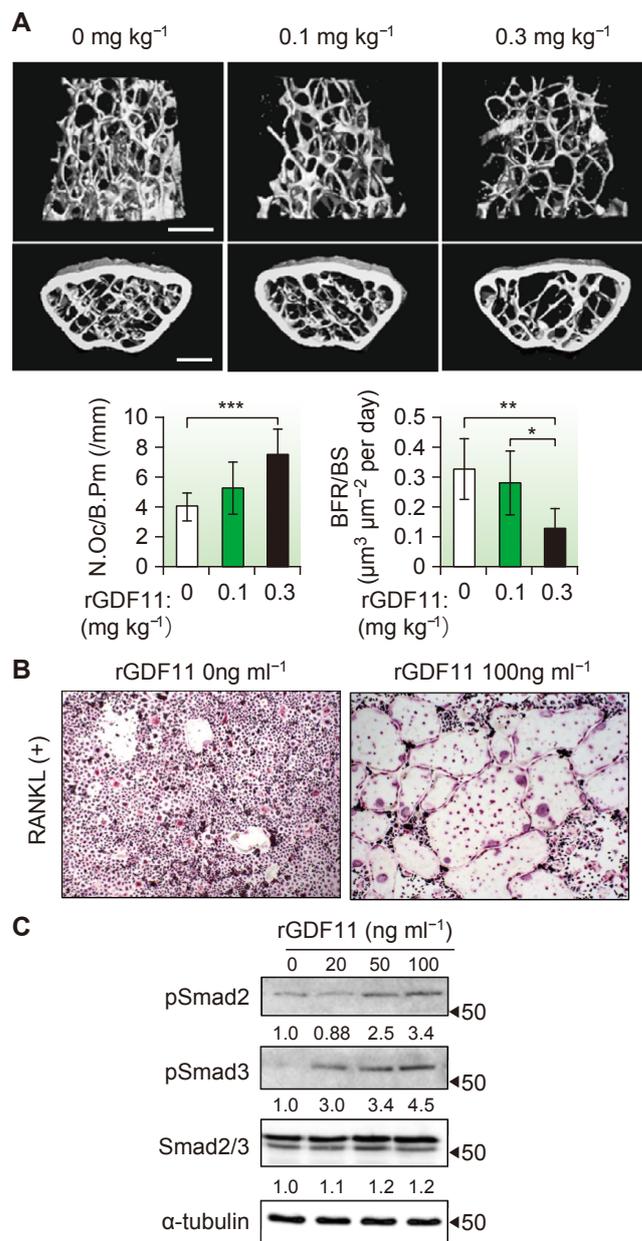
GDF11 (Growth differentiation factor 11) はTGF- $\beta$ スーパーファミリーに属する液性因子である。これまでに、血中GDF11量が加齢に伴い減少し、投与することで骨格筋や脳機能を若返らせる抗老化因子であることが報告されている一方、逆に血中GDF11量は加齢に伴い増加する、もしくは変化がなく、心血管イベント等のリスクと正の相関を示し、投与により筋再生を阻害するという報告もあり、結論が得られていなかった。骨格系では、*Gdf11*の欠損により前後軸パターン形成の異常をきたすことが知られていたが、骨リモデリングにおける役割は不明であった。

### 方法と結果

著者らはGDF11が成体における骨恒常性に関与するのかを調べるため、リコンビナントGDF11を6週間毎日、腹腔内投与したところ、9週齢・18ヵ月齢マウスのどちらにおいても骨吸収促進・骨形成抑制による骨量減少を引き起こすことを見出した(図A)。さらに大腿骨や頭蓋骨のドリリングによる骨欠損後の骨再生モデルにおいても、若齢マウス・老齢マウス共にGDF11投与により、皮質骨の欠損における骨再生が骨吸収促進・骨形成抑制により遅延することが明らかになった。

*in vitro*の破骨細胞培養系では、GDF11添加により巨大な破骨細胞が早期に形成され、骨吸収も促進された(図B)。マイクロアレイ解析により分子メカニズムを調べたところ、RANKL単独の場合と比較して、GDF11の添加によって*Nfatc1*や、*Fos*, *Src*, *Ctsk*などの発現が上昇し、さらにパスウェイ解析によってTGF- $\beta$ 経路に関連する遺伝子発現が上昇することが明らかになった。さらに、GDF11はリン酸化Smad2/3や、c-Fos発現を上昇させた(図C)。また、GDF11がSmad2/3とc-Fosの*Nfatc1*プロモータへのリクルートを誘導することも示された。

つづいて、著者らはGDF11の*in vitro*における骨芽細胞分化への効果を調べた。骨髄前駆細胞や頭蓋冠細胞の骨芽細胞分化はGDF11により有意に抑制され、*Runx2*



【図】GDF11による骨代謝制御  
(A)GDF11投与による骨量減少効果. 大腿骨遠位端のマイクロCT画像(上段)と骨形態計測(下段). スケールバーは500 $\mu$ m. (B)GDF11によるRANKL誘導性破骨細胞分化の促進効果. スケールバーは100 $\mu$ m. (C) GDF11刺激30分後のSmad2/3リン酸化の活性化.

や *Osx*, *Alp*, *Ocn* の mRNA 発現が低下した。GDF11 は骨芽細胞においても Smad2/3 のリン酸化を活性化し、それにより *Ocn* プロモータ上の Runx2 結合部位におけるヒストン H4 の脱アセチル化が促進された可能性が示唆された。過去の報告で、TGF- $\beta$  経路が BMP シグナルと拮抗する可能性が示されていることから、BMP シグナルに対する GDF11 の効果を調べたところ、GDF11 は骨芽細胞における BMP2 誘導性の Smad1/5 のリン酸化を抑制した。

以上の結果から、GDF11 抑制によるエストロゲン欠乏誘導性骨量低下に対する効果を調べた。卵巣摘出マウスに、抗 GDF11 抗体腹腔投与を週に 2 回、手術後 2 日から 6 週間行ったところ、卵巣摘出による骨量低下や破骨細胞数の増加が抗 GDF11 抗体投与によって有意に抑制されていた (図 D)。また、偽手術のみを行ったマウスに抗 GDF11 抗体を投与しても、骨量や破骨細胞数に変化は観察されなかった。さらに抗 GDF11 抗体の加齢性骨粗鬆症に対する治療効果を検討するため、18 ヶ月齢のメスマウスに GDF11 抗体を週に 2 回、4 週間にわたって腹腔投与したところ、抗 GDF11 抗体投与により骨量が上昇し、破骨細胞数は有意に抑制された (図 E)。

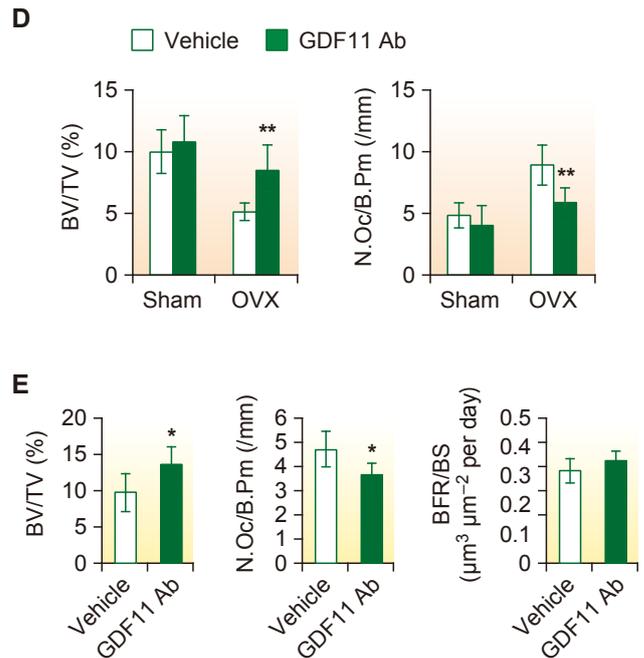
## ■結論

GDF11 は骨芽細胞分化を抑制すると同時に、NFATc1 発現誘導を介して破骨細胞分化を促進する新たな骨リモデリングの制御因子であり、骨粗鬆症の新たな治療標的となりうる。

## ■コメント■

GDF11 と相同性の高いマイオスタチンも同様の機能を有することが報告されている。また、GDF11 投与により骨量低下が観察されたが、これまでに GDF11 投与が骨格筋に対して負の作用を有することが明らかになっており、間接的に骨に作用した可能性も残されている。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人, 中島 友紀



(D) 抗 GDF11 抗体による卵巣摘出後骨量減少の抑制効果。大腿骨遠位端の海綿骨量と破骨細胞数。(E) 抗 GDF11 抗体による加齢性骨量減少の抑制効果。椎骨 (第四腰椎) の海綿骨量と破骨細胞数、骨形成速度に対する影響。\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

# 骨形成不全症マウスにおいて母体のマイオスタチンレベルの減少は、子供の生後の骨強度を規定する

## Decreasing maternal myostatin programs adult offspring bone strength in a mouse model of osteogenesis imperfecta

Oestreich AK, Kamp WM, McCray MG, Carleton SM, Karasseva N, Lenz KL, Jeong Y, Daghlas SA, Yao X, Wang Y, Pfeiffer FM, Ellersieck MR, Schulz LC, and Phillips CL

*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 113 : 13522-13527, 2016

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

### 背景・目的

骨形成不全症 (OI) は骨の脆弱化により易骨折性や骨の変形を示す遺伝性疾患である。著者らは筋形成の阻害因子、マイオスタチンがOIの症状を改善することを報告している。近年胎生期における子宮内環境が生後の疾患発症に影響することが明らかとなっている。本研究では母体由来のマイオスタチンが生まれた子供のOIの病態に関与するかについて3つの方法で検討した。

### 方法・結果

#### 方法①

メスのマイオスタチン遺伝子ヘテロ欠損マウス (マイオスタチン減少マウス) とオスの野生型マウス (WTマウス) を交配させることにより生まれたWTマウスの子供と、メスのWTマウスとオスのマイオスタチン減少マウスを交配させることにより生まれたWTマウスの子供を用いて、骨の表現型を解析した。

その結果、マイオスタチン減少マウスを母親とするオスの子供は、WTマウスを母親とする子供に比較して、

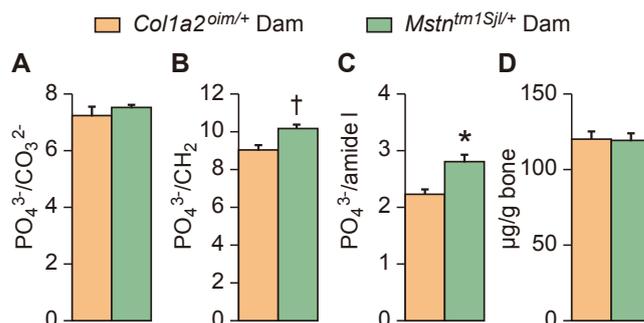
1. 胎生16.5日齢において、性別に関係なく血中マイオスタチン量が減少していた。
2. 生後4ヵ月齢のオスでは大腿骨長が有意に長く、また大腿骨のねじり強度、引っ張り強さ、および骨破断エネルギーが有意に増加していた。さらに、血中オステオカルシン濃度も増加していたが、I型コラーゲンの遺伝子発現や血中PINP量に変化は見られなかった。
3. メスの子供では骨強度に有意な差は認められなかった。

#### 方法②

メスのマイオスタチン減少マウスとオスの *Colla2<sup>oim/+</sup>* マウス (以下OIマウス)、またはメスのOIマウスとオスのOIマウスを交配させた。生まれた子供のうち、マイオスタチン減少マウスを母親とするOIマウスと、OIマウスを母親とするOIマウスを用いて骨の表現型を解析した。

その結果、マイオスタチン減少マウスを母親とする子供は、OIマウスを母親とする子供に比較して、

1. 生後4ヵ月齢マウスの体重および筋肉量に変化は見られなかった。



【図】OIマウスの母親から生まれてきた子供のOIマウス脛骨(オレンジ色グラフ)およびマイオスタチン減少マウスの母親から生まれてきた子供のOIマウス脛骨(緑色グラフ)を用いて、骨成分比率を測定した。各グラフは、(A)リン-カルシウム比率(PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>)、(B)ミネラル/タンパク質比率(PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/CH<sub>2</sub>)、(C)ミネラル/コラーゲン比率(PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/アミドI)および(D)骨1gあたりのヒドロキシアパタイト含有量(µg/g Bone)を示す。*Col1a2<sup>oim/+</sup>*: OIマウス、*Mstrtm1Sjl/+*: マイオスタチン減少マウス、Dam: オス親

2.  $\mu$ CTで、骨梁構造の変化は見られなかった。しかし、大腿骨のねじり強度、引っ張り強さおよび骨破断エネルギーが増加していた。

3. 脛骨を用いてラマン分光による振動分光分析を行った結果、ミネラル/タンパク質比率を示すPO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/CH<sub>2</sub>値およびミネラル/コラーゲン比率を示すPO<sub>4</sub><sup>3-</sup>/アミドI値がいずれも増加しており、石灰化の充進が観察された(図参照)。

4. メスの子供では骨強度の改善は認められなかった。

#### 方法③

胎生3.5日齢のOIマウス胎児を、マイオスタチン減少マウスの子宮またはOIマウスの子宮内に移植し、生まれてきたOIマウスの骨の表現型を解析した。

その結果、マイオスタチン減少マウスの子宮内で成長した子供は、OIマウスの子宮内で成長した子供に比較して、

1. マウスの体重および筋肉量に変化は見られなかった。
2. オスOIマウスの大腿骨を用いた骨強度試験の結果、大腿骨のねじり強度、引っ張り強さ、および骨破断エネルギーが有意に増加していた。一方、メスOIマウスでは有意な差は見られなかった。

## ■結論

母体のマイオスタチンレベルの減少は、生まれてくるOIマウスの骨強度を改善することが明らかとなった。

## ■コメント■

胎児期の低栄養が生後の糖尿病，虚血性心疾患に結びつくことは古くから知られていたが，母体のマイオスタチンレベルが生後の骨疾患の病態をも規定することを初めて示した論文である。しかし，マイオスタチンの減少が骨質を改善するメカニズムや，骨質の改善がオスマウスでしか見られなかった理由について解析されていない。今後は骨表現型だけでなく筋組織や内分泌系も含めた分子レベルでの解析が必要であろう。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

# インターロイキン26は、nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1およびnuclear factor $\kappa$ B活性のダウンレギュレーションを介してreceptor activator of nuclear factor $\kappa$ Bリガンド誘導性の破骨細胞形成を抑制する

Interleukin 26 suppresses receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand induced osteoclastogenesis via down-regulation of nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1 and nuclear factor  $\kappa$ B activity

Peng Y-J, Wang C-Y, Lin Y-H, Lin G-J, Huang S-H, Shyu J-F, Sytwu H-K, and Cheng C-P

*Rheumatology* 55 : 2074-2083, 2016

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

## 目的

IL-26はRAにおいて高発現していることが示されている。しかし、RAにおける骨破壊に対するIL-26の効果は未だ評価されていない。本研究の目的は、RANKリガンド(RANKL)で誘導される破骨細胞形成に対するIL-26の作用および機序を調査することである。

## 方法

酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRAP)染色による破骨細胞形成をモニターするために、RANKLで誘導される破骨細胞形成系において細胞にIL-26を添加した。破骨細胞活性は、ピットフォーメーションアッセイおよびF-アクチンリング形成によって評価した。阻害のメカニズムは、RT-PCR、免疫蛍光染色および免疫沈降法などの生化学分析により検討した。さらに、細胞死は、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム臭化物アッセイにより決定した。

## 結果

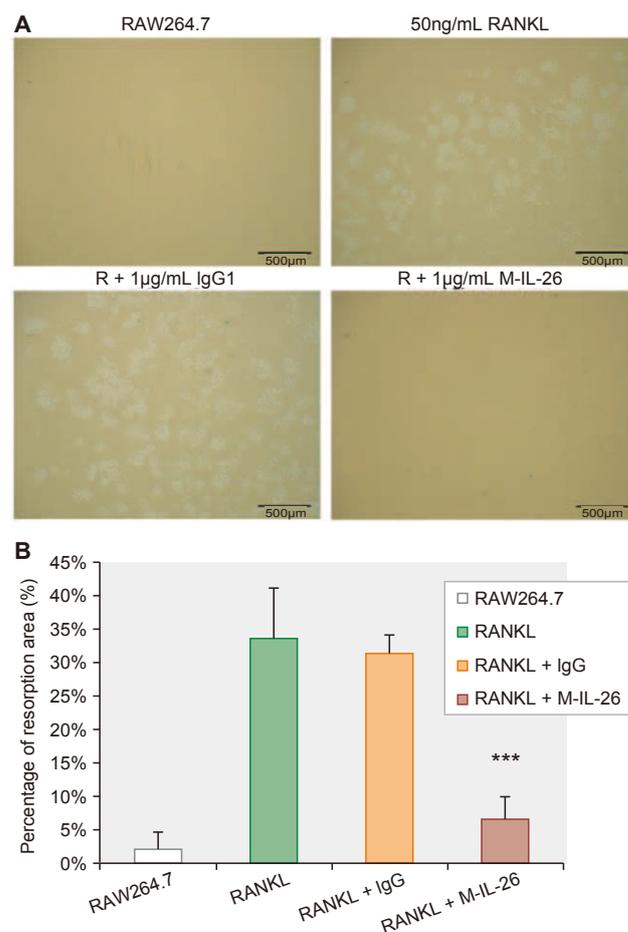
IL-26は、RANKLで誘導されるTRAP陽性多核細胞形成を阻害し、RAW264.7細胞においてRANKLにより誘導されるnuclear factor  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)の活性化とnuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1(NFATc1)の核内移行を阻害した。また、IL-26は、成熟破骨細胞の骨吸収活性(図)およびF-アクチンリング形成能を有意に抑制した。さらに、IL-26は、RANKLで誘導されるmitogen-activated protein kinaseの活性化とNFATc1の下流の遺伝子発現を抑制した。

## 結論

破骨細胞形成に対するIL-26の抑制活性は、RANKLで誘導されるNF- $\kappa$ BおよびNFATc1発現のダウンレギュレーションによるものであることが示唆された。この結果は、IL-26が溶骨性骨破壊に対する新たな治療法となり得ることを示唆している。

## コメント

本研究では、IL-26による破骨細胞形成の抑制機序が詳細に検討されており、関節リウマチの骨破壊抑制への



【図】IL-26が吸収窩形成に及ぼす影響

(A) RANKL(50ng/mL)の存在下で、RAW264.7細胞を1µg/mLのIL-26モノマーまたは対照としてのIgGとともに骨切片上に播種した。5日間培養後象牙質切片を回収し、吸収窩を可視化した。(B)吸収された領域のパーセンテージはNIH ImageJソフトウェアを用いて求めた。データは、4つ以上の切片の平均(S.D.)とした(\*\*\*P<0.001)。

臨床応用に期待したい。また、IL-26はIL-10とアミノ酸配列が類似したサイトカインである。IL-10は抗炎症性サイトカインであるが、自己免疫疾患などではIL-10が低下している症例もあることから、関節リウマチ以外の自己免疫疾患への臨床応用にも期待が持たれている。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂文章

# リウマチ性関節炎モデルマウスにおいて、自己免疫性関節炎が関節周囲の骨量、骨質を低下させる

## Autoimmune arthritis deteriorates bone quantity and quality of periarticular bone in a mouse model of rheumatoid arthritis

Shimizu T, Takahata M, Kimura-Suda H, Kameda Y, Endo K,, Hamano H, Hiratsuka S, Ota M, Sato D, Ito T, Todoh M, Tadano S, and Iwasaki N

*Osteoporosis International*. First Online: October 04 2016. DOI: 10.1007/s00198-016-3781-6

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

### ■序文

関節リウマチ (RA) は慢性滑膜炎に伴う破骨細胞の活性化により、局所骨びらんや軟骨下骨の減少、関節周囲の骨粗鬆症をきたす全身性の炎症疾患である。これらの骨変化のうち、関節周囲の骨粗鬆症は早期RAの顕著な特徴であるが、その原因としてリンパ球やマクロファージといった炎症性細胞がreceptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) などの破骨細胞活性化因子を分泌することや関節炎の痛みによる不動からくるメカニカル負荷の減少があげられる。RA患者は骨密度値からの予測以上に骨折を起こしやすいため、RA患者の骨の質的变化はとて興味深い、そういった研究は少ない。

### ■方法

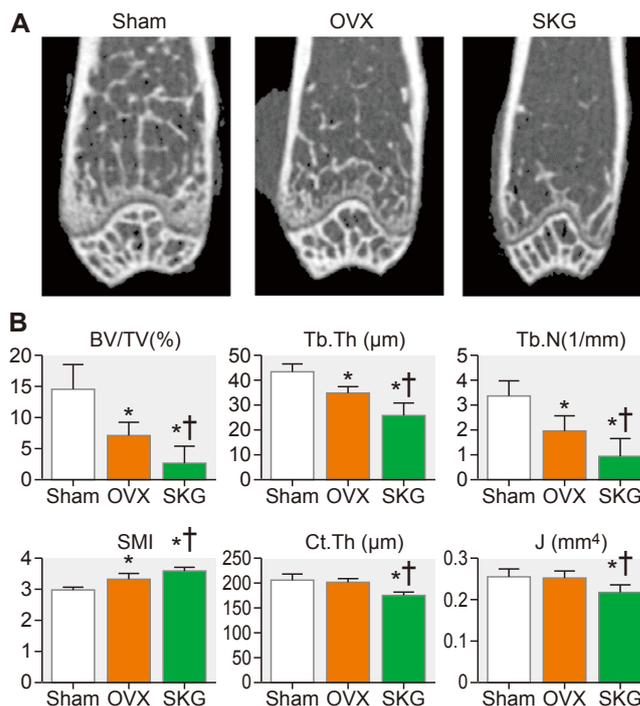
T細胞におけるキーシグナル伝達遺伝子である $\zeta$ -associated protein of 70 kDa (ZAP-70)のSrc homology 2(SH2) domainに点変異をもつSKGマウス (BALB/c背景)の12週齢に対し、マンナンを投与することで、関節炎を惹起させた (SKG群)。12週齢のBALB/cマウスに対して、卵巣摘出 (OVX群)、および偽手術 (Sham群)を行い、SKG群と比較した。骨代謝マーカー、 $\mu$ CT、フーリエ変換赤外分光 (FTIR)、骨組織、バイオメカニカルテストなどで評価した。

### ■結果

12週齢のBALB/cマウスとSKG/JCLマウスで、大腿骨遠位骨幹端部の骨量、骨梁幅、皮質骨幅、ミネラル/マトリクス比などに有意差はなかった。

過去の報告同様、マンナン投与後1週で小関節、大関節ともに関節炎が進行し、6週でピークに達した。血清CTX-I濃度はOVX群ではSham群と有意差がなかったが、SKG群で有意な上昇がみられた。L5椎体の $\mu$ CTによる評価では、Sham群と比較して、OVX群では有意差がなかったが、SKG群では体積骨密度、骨量、骨梁幅の有意な低下がみられた。

大腿骨遠位骨幹端部では、Sham群と比較して、OVX群、SKG群ともに骨量、骨梁幅の有意な低下がみられたが、その低下はSKG群でより強かった。皮質骨幅、皮質



【図】関節炎誘導性の皮質骨の骨量減少と骨構造低下

A: Sham, OVX, SKGの大腿骨遠位部の代表的 $\mu$ CT画像

B: 骨量、海綿骨および皮質骨の微細構造指標の比較

BV/TV 骨量, Tb.Th 骨梁幅, Tb.N 骨梁数, SMI 骨梁の形態指標, Ct.Th 皮質骨幅, J 皮質骨の極性の慢性モーメント. (\* $p < 0.05$  vs Sham, † $p < 0.05$  vs OVX)

骨の極性の慢性モーメントに関しては、OVX群では有意差がなかったが、SKG群では有意な低下がみられた (図)。

ミネラル/マトリクス比は大腿骨骨幹部ではSham群と比較して、OVX群、SKG群ともに有意差がなかったが、大腿骨遠位骨幹端部では、SKG群で有意な減少がみられ、炎症関節周囲の骨におけるミネラル化の低下が示唆された。コラーゲン線維の走行は、大腿骨骨幹部ではいずれの群も骨軸方向であったが、大腿骨遠位骨幹端部ではSKG群でSham群、OVX群と比較して不均質であった。

脛骨遠位部においては、皮質骨幅は大腿骨遠位部同様、SKG群で有意な低下がみられ、より脆弱で、展延性が高かった。弾性率、曲げ応力はSham群の1/2程度まで低下した。

## ■考察

大腿骨遠位骨幹部での海綿骨減少はSKG, OVXの双方でみられたが、その程度はSKGの方が顕著で、炎症を伴う足関節周囲である脛骨遠位では、骨強度の低下があった。骨強度の低下はミネラル化の低下やコラーゲン線維の走行異常に起因していた。

骨リモデリングは皮質骨では海綿骨より遅いため、OVXマウスで皮質骨の骨質・骨量に変化しないことは驚きではないが、SKGマウスでは皮質骨形状の低下がみられたため、炎症や関節痛・関節破壊から来る不動が関節周囲の骨代謝リズムに影響していることが示唆された。多くの研究はより変化が速く、顕著な海綿骨に重点を置いているが、生体工学的観点からは、皮質骨のメカニカルな寄与は海綿骨よりはるかに大きいため、本研究で皮質骨の変化を捉えられたことは重要である。

本研究の限界としては、 $\mu$ CTやFTIR解析には大腿骨遠位骨幹部を用いたが、正確な皮質骨のメカニカルテストのためには、より海綿骨の少ない脛骨遠位部を用いなければならなかったこと、T細胞におけるキーシグナル伝達遺伝子であるZAP-70に変異のあるSKGマウスではOVXによる変化が通常とは異なると考えられたため、BALB/c背景のSham, OVXマウスと比較したこと、12週齢では閉経後骨粗鬆症モデルとしては若齢過ぎたことなどがあげられる。

## ■コメント■

本研究はRAにおける関節周囲骨の変化を海綿骨のみではなく、皮質骨に関しても評価した点において優れた研究である。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 中村 伸哉

# 炎症誘発性遺伝子発現の主要制御因子であるトリストテトラプロリンをターゲットにした炎症性関節炎の治療

## Treatment of inflammatory arthritis via targeting of tristetraprolin, a master regulator of pro-inflammatory gene expression

Ross EA, Naylor AJ, O'Neil JD, Crowley T, Ridley ML, Crowe J, Smallie T, Tang TJ, Turner JD, Norling LV, Dominguez S, Perlman H, Verrills NM, Kollias G, Vitek MP, Filer A, Buckley CD, Dean JL, and Clark AR

*Annals of the Rheumatic Diseases*

Published Online First : September 5, 2016. doi : 10.1136/annrheumdis-2016-209424

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

### ■背景と目的

多くの向炎症性遺伝子の負の制御因子であるトリストテトラプロリン (TTP) は、関節リウマチ (RA) の滑液細胞で強く発現される。mitogen-activated protein kinase (MAPK) p38経路は、2つのセリン残基のリン酸化を介してTTPの不活化を誘導する。我々は、これらのリン酸化が炎症性関節炎の発症に関与し、言い換えれば脱リン酸化の誘導やTTPの活性化によって関節炎が抑制できるかもしれないという仮説を検証することとした。

### ■方法

TTPの発現とMAPK p38活性との関連については、非炎症性滑膜とRAの滑液組織で検討した。内因性TTPがリン酸化されず活性化されない遺伝子組み替えマウスを用いて実験的関節炎を誘発した。Protein phosphatase 2A (PP2A) を活性化しTTPの脱リン酸化を誘導する化合物の抗炎症効果を検討するために *in vivo* および *in vitro* の研究も実行した。

### ■結果

TTPの発現は非炎症性の滑膜よりもRA滑膜で有意に亢進しており、その発現はマクロファージ、血管内皮細胞と若干の線維芽細胞で検出され、MAPK p38の活性化と共存していた。TTPリン酸化サイトの置換はマウスの炎症性関節炎に対して劇的な予防効果をもたらした (図)。2つの異なるPP2A作動薬は、炎症を抑制し骨びらんを予防した。 *in vitro* におけるPP2A作動薬の抗炎症効果はTTP活性化を介していた。

### ■結論

TTPのリン酸化状態が炎症反応の重要な決定因子であり、新たな抗炎症治療における扱いやすい標的となり得る。

### ■コメント■

現在炎症性疾患に用いられている薬剤の標的とは異なる標的候補が示されたことになり、新規薬剤の開発につながる事が期待される。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷正人



【図】 *Zfp36aa/aa* マウスは、実験的な関節炎に抵抗性である  
*Zfp36+/+* と *Zfp36aa/aa* マウスは0日目、1日目にK/BxNドナーマウスからの関節炎誘導血清  $75 \mu\text{L}$  を腹腔内に投与。(A)10日目の *Zfp36+/+* と *Zfp36aa/aa* マウス踵部の典型的なH&E染色矢状切片組織。上部パネルの四角の強拡大像を下部パネルに示す。C、軟骨; S、滑膜; M、骨髓; Ta、距骨; Ti、脛骨; \*, 附着部炎。(B)関節軟骨(赤色)を特定するために、同じ切片をファストグリーンとサフランin Oで染色。代表的な像を示す。(C)足部  $\mu\text{CT}$ 。代表的な正面と側面像。(D)活性化した破骨細胞を酒石酸塩耐性酸性ホスファターゼ染色(TRAP; 暗赤色)により視覚化。(E)踵部切片ごとにTRAP陽性細胞を数えた。グラフは、mean  $\pm$  SEM(n=6)を示す。  
 \*\* $p < 0.01$  (マン-ホイットニーU検定)

## 最高権力に2番目に近い女性、 ケリーアン・コンウェイ

就任後まだ100日も経過していないのに支持率が30%台に低下したトランプ大統領は、オバマ前大統領との違いを明確にし、起死回生を狙って、議会の承認も得ず、後先をも深く考えずにアメリカ独断でシリアにミサイルを撃ち込むというカーボーイまがいの暴挙にうって出た。さすがにトランプ狂信グループの中でもその可否について意見が分かれているようである。今後のアメリカおよび世界にこのミサイル攻撃がどのような影響をもたらすかを考えると恐ろしくなってくる。

そのトランプ政権を担う中核スタッフの一人であるこの女性が誰であるかが分かる方はかなりのアメリカ通といえる。彼女の名前はケリーアン・コンウェイ (Kellyanne Conway: 以下ケリー)、史上初めて女性で共和党大統領候補者キャンペーンマネージャーとしてトランプ大統領の選挙活動を仕切り、形勢不利な状況をひっくり返して見事にトランプを大統領職に付けた立役者の一人である。トランプ大統領の長女のイヴァンカが展開するブランドの衣服、装飾品を買うようにTVで放言した女性、あるいはホワイトハウス内で米国訪問中の他国のVIPとトランプ大統領との写真を撮る際に靴を履いたままカメラをもってソファに乗る写真が放映され、世界中から行儀が悪いと責められた女性といえ「ああ、あの女性か」と思い出されるかもしれない。トランプ政権のホワイトハウスで君臨する女性といえ言わずと知れたトランプ長女のイヴァンカであるが、ケリーは今や押しも押されもしないトランプ大統領直属カウンセラーとしてイヴァンカに次ぐ権勢を誇っている。アメリカ大統領が世界の最高権力者であるとするケリーはイヴァンカに次いで2番目に最高権力者に近い女性ということになる。そこで今回は彼女の人物像に迫ってみた。

ケリーはニュージャージー州アトランティックシティ近くのアトコという小さな町で生まれた。受けた教育のレベルは高く、ワシントンDCのトリニティ・カレッジを優秀な成績で卒業し、政治科学の学士を得、オックスフォード大学でも優秀な成績を取めたのち、ジョージ・ワシントン大学法学部から法学博士の学位を取得している、したがって彼女は自分自身のことを法律家と考えているようである。現在49歳であるが、若い時にはニュージャージー・ブルーベリー・プリンセス・コンテストで優勝したこともあるそうである。もっともこのコンテストは美貌だけではなく、時間内にどれだけ多くブルーベリーを刈り取ったかも競うコンテストとのことである。夫のジョージ・T・コンウェイ3世との間に双子を含めて4人の子供をもうけており、中絶反対派として名をはせていることを裏付けている。夫のジョージもトランプ政権入りを噂されており、実現



By Gage Skidmore, CC BY-SA 3.0, Link

すると夫婦揃ってトランプ大統領に仕えることになる。

ケリーは生粋の共和党支持者で過去30年にわたって女性支持者の票を得るための方策を共和党に提案し続けてきた。トランプキャンペーンに参加するまでは共和党の超保守派で今回も大統領選に出馬したテッド・クルーズ、現副大統領、前インディアナ州知事マイク・ペンス、あるいは共和党重鎮のニュート・ギングリッチらの資金集めにも奔走した。一方民主党のクリントン夫妻に対しては1,200回以上もTV上で激しく攻撃を繰り返し、その頻回のTV露出により一躍全米レベルで名前が知られるようになった。

トランプに出会ったのは2006年で、その時ケリーはマンハッタンにあるトランプ・ワールド・タワー住民自治会の理事をしており、真偽のほどは定かではないが、トランプはしばしば自治会に出席して住民の苦情に真摯に耳を傾けていたとワシントン・ポストの記者に述べている。その次にケリーがトランプと出会ったのは2015年3月で、トランプに選挙キャンペーンを手伝って欲しいと依頼されたが、自分がトランプの下で働くことをマスコミがどう思うかを懸念して1度目は断り、2度目の依頼で承諾したと述べている。しかしいったんキャンペーンを引き受けてからのトランプに対するケリーの献身には全米中が目を見張るものがあった。選挙期間中はCNNニュースで彼女の顔を見ない日はなかったが、どんなにトランプが苦境に陥って、責められる状況になってもひたすらトランプを擁護し、彼こそが大統領にふさわしいと機関銃でも追いつけない早口で論理立てて議論を展開していたことは強く印象に残っている。これらは彼女の頭の回転の良さ、蓄積されている知識と経験の深さ、滑舌の巧みさ、そして胆力と体力の強さを示しており、好き嫌いは別としてこういう女性に応援してもらいたいと思わせるものを持っている。日本の防衛大臣、民進党代表、総理夫人とは異なる資質を持っているようである。

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.62 : PDF magazine  
2017 年 4 月 20 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-bjru004

[本文目次](#)