

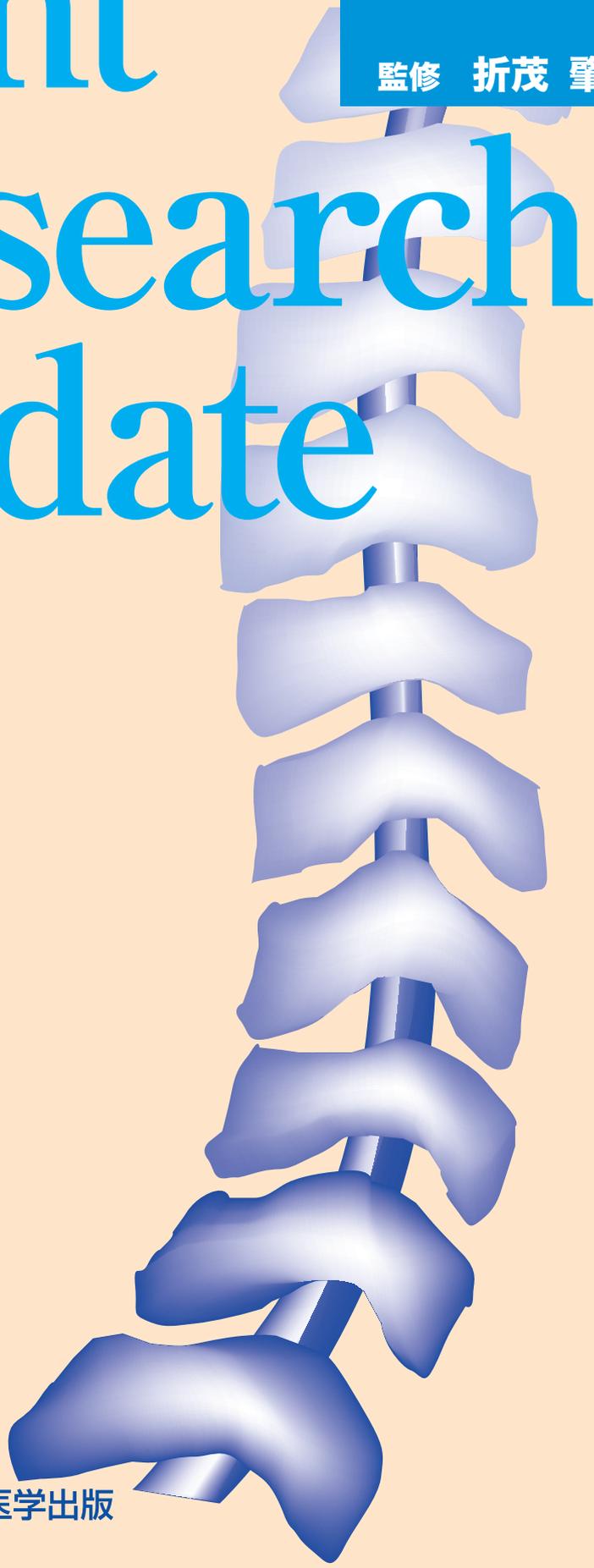
序 文

本文目次

# Bone & Joint Research Update

No. 63  
August  
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11月～2017年3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

作家の塩野七生氏は、古代ローマにおいて帝政の基礎を築いたユリウス・カエサルが語ったものとして、「人間ならば誰にでも、現実のすべてが見えるわけではない。多くの人は見たいと思う現実しか見ていない」という言葉を紹介しています。確かに自らを振り返ってみても、不都合な現実からは目を逸らしたいというのが人情ですし、時として自覚もないままに事実から目を背けている場合もあるように思います。研究においても同様のことが言えるのではないのでしょうか。自らのストーリーを思い描きながら研究をしている研究者にとっては、ストーリーに沿った結果のみが真実であり、仮説から外れた不都合な結果は、「実験のミス」であるとして破棄してしまうかもしれません。しかしこのような予断は真実を歪曲させ、場合によってはデータの捏造や改ざんと言った不正行為に繋がりがかねません。もちろん研究を行う上で何らかの仮説を立てることは重要であり、仮説のない研究は暗闇の中の運転に似て、意義のある結果にたどり着けるとは思えません。したがって重要なことは、しっかりとした仮説を立てながらも、自分の仮説に合致しないデータが出た場合には、まずそのデータの信憑性を丁寧に検証し、そのうえで仮説が事実合致しない理由を熟慮し、必要であれば自分の仮説を変更する、という柔軟な姿勢です。固定観念を打ち破ることは新たな発見の基本です。そのためにはこのような柔らかな考え方を身につけておく必要があるでしょう。最近あちこちで話題になる研究不正の話に心を痛めながら、そのようなことを考えております。

さて本号の Bone and Joint Research Update でも 30 編の最新論文を紹介させていただいています。これらの中に皆さんにとって不都合な事実は見つかるでしょうか？

2017年8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

- 骨粗鬆症を合併しない閉経後乳がん女性におけるアロマターゼ阻害剤の骨微細構造および肉眼的形状に対する長期的影響 ————— 1
- ルーワイ胃バイパス手術，スリーブ状胃切除術が骨密度，骨髓脂肪組織にもたらす影響 ————— 2
- ビタミンD欠乏はビタミンDの補充とは無関係に高齢虚弱女性の運動機能低下および転倒に関係する ————— 4
- 血中25-水酸化ビタミンD濃度と骨折リスクの関連(日本人女性を対象としたコホート研究JPOSの解析) ————— 5
- 母体ビタミンDバイオマーカーは一定量のビタミンD，カルシウム，リンを摂取した妊娠女性において母体-胎児間骨代謝と関連する ————— 6

### B 診断

- 骨粗鬆症は将来のサルコペニアの予測因子であるか，あるいはその逆は？ROAD studyの2回目と3回目の調査の4年間の観察 ————— 7
- 骨折後の切迫する再骨折リスク ————— 9
- 健常男性における経静脈あるいは経口によるグルコース投与の骨代謝マーカーへの異なる影響 ————— 10
- CKD患者の骨疾患の評価における骨生検と高解像度末梢骨定量的CT(HR-pQCT)の比較 ————— 12
- 2型糖尿病女性と皮質骨粗鬆化-大腿骨転子下の低解像度CTでは皮質骨多孔率が低く，血糖上昇は皮質骨多孔率低下と関連する ————— 13
- 皮質骨多孔性の変化率は，閉経周辺期女性の方が閉経後女性よりも高い — 14

### C 治療

- 原発性副甲状腺機能亢進症におけるサイアザイド治療-旧来の薬剤に対する新規の適応 ————— 15
- デノスマブ長期治療後の中止が及ぼす影響 ————— 16

### D リウマチの臨床

- リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法時の既感染者におけるB型肝炎ウイルス再活性化発生率：日本での多施設，前向き観察研究 ————— 17
- 関節リウマチ患者のTNF阻害剤治療と心筋梗塞の発生率と重篤度の関連 — 18
- 女性における長期間の食生活の質と関節リウマチ発症リスク ————— 19
- 乾癬性関節炎および乾癬患者における骨折のリスク：集団ベース研究 — 20
- アバタセプト投与中の関節リウマチ患者における手術の安全性：French Orencia in Rheumatoid Arthritis registryからのデータ ——— 21

## II 基礎的研究

### A 骨芽細胞と骨・軟骨形成, 骨基質蛋白

- 発生期の骨形成過程における骨内血管内皮細胞の分化は細胞-細胞外マトリックスシグナルにより決定される ————— 22
- Dickkopf-1は直接またはニッチを介して間接的に造血再構築を促進する — 24
- 血流は骨の血管機能と骨形成を制御する ————— 26
- 骨芽細胞はCxcl9の分泌により骨での血管新生を制御する ————— 28

### B 破骨細胞と骨吸収

- 脂質性破骨細胞分泌因子は乳がんの骨転移を制御する ————— 30

### C ホルモンとサイトカイン

- 骨由来のリポカリン2はMCR4を介して食欲を抑制する ————— 32
- SMURF2は骨芽細胞でのSMAD3とビタミンD受容体との相互関連を阻害することにより骨恒常性を制御する ————— 34
- 主に骨芽細胞のビタミンD受容体がビタミンD治療による骨吸収抑制を介した骨量増加を媒介する ————— 36
- 副甲状腺ホルモンは骨髄間葉系細胞の運命を決定する ————— 37
- スクレロチンはヒト内皮細胞において血管新生を惹起する ————— 38

### D 炎症・免疫と骨

- ROR1-HER3-lncRNAシグナルはHippo-YAP経路を介して骨転移を制御する ————— 40
- 二種類の組織常在前駆細胞は異所性骨化において異なる表現型を誘導する — 42

U.S.A. Hotline 2020年は誰に? ————— 44

# 骨粗鬆症を合併しない閉経後乳がん女性におけるアロマターゼ阻害剤の骨微細構造および肉眼的形状に対する長期的影響

## Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer

Hong AR, Kim JH, Lee KH, Kim TY, Im SA, Kim TY, Moon HG, Han WS, Noh DY, Kim SW, and Shin CS

*Osteoporosis International* 28 : 1413-1422, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

### ■研究目的

アロマターゼ阻害剤 (AI) 治療を受けた乳がん患者では骨折リスクが増加する。閉経後原発性乳がん女性において骨格に対する AI の長期的影響を評価することを目的とした。

### ■方法

2006年1月から2013年12月間に、ソウル国立大学病院において、根治的手術かつ/または化学療法かつ/または放射線治療を受けた、明瞭な残存病変のない、エストロゲン受容体陽性かつ/またはプロゲステロン受容体陽性の stage I~III の閉経後乳がん女性を対象とした。骨粗鬆症に罹患しておらず (Tスコア > -2.5), AI で3年以上治療された乳がん患者321名において、後ろ向き縦断観察研究を行った。骨粗鬆症治療歴を有する患者または AI 治療中にビスホスホネートが投与された患者は、解析対象から除外した。二重エネルギー X線吸収測定法を用いて骨密度、腰椎の海綿骨スコア (Trabecular bone score : TBS) および股関節の幾何学的形状を経時的に評価した。

### ■結果

観察開始時から5年間に、腰椎、大腿骨頸部および全股関節の骨密度は各々 6.15%, 7.12%, 6.35% 有意に減少した。腰椎の TBS も観察開始時から5年間に 2.12% 有意に低下し、この変化は腰椎骨密度で調整後においても

有意であった。大腿骨頸部および全股関節の骨密度は、治療4年後まで相対的かつ持続的に低下し続けたが、腰椎骨密度および TBS では、各々治療3年後および1年後に年毎の減少が減弱した。治療期間中、座屈比は増加し、一方断面積、断面慣性モーメント、大腿骨頸部最小幅、大腿骨強度指数は有意に減少した (すべて  $P < 0.001$ )。これらの変化は、全股関節骨密度とは無関係であった。

### ■結語

乳がん患者において、長期の AI 補助療法は、骨密度に加えて骨質に悪影響を及ぼした。この研究から、AI 治療が開始となった乳がんを罹患している非骨粗鬆症患者において、早期の監視および管理が必要であることが示唆された。

### ■コメント

日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインによれば、閉経後ホルモン受容体陽性乳癌女性の術後内分泌療法として、5年間のアロマターゼ阻害薬投与が推奨されている。本報告では、同治療中の患者は、骨の量的・質的損失により骨脆弱性が高まることを示唆している。骨粗鬆症治療介入により、これらの脆弱性がどのように改善するか、骨粗鬆症予防効果に対する今後の報告を期待したい。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

[表] 観察開始時から5年間における、骨密度と腰椎海綿骨スコアの年間変化率

	Baseline to year 5	Baseline to year 1	Year 1 to year 2	Year 2 to year 3	Year 3 to year 4	Year 4 to year 5
<b>Lumbar spine BMD</b>						
Estimated mean <sup>a</sup>	-6.15*	-3.17 <sup>††</sup>	-1.39 <sup>††</sup>	-0.99 <sup>††</sup>	-0.37*	-0.25*
Two-sided 95% CI	-6.888 to -5.408	-4.083 to -2.261	-2.352 to -0.419	-1.926 to -0.053	-1.329 to +0.584	-1.437 to +0.932
<b>Femur neck BMD</b>						
Estimated mean <sup>a</sup>	-7.12*	-2.40 <sup>††</sup>	-1.38 <sup>††</sup>	-1.59 <sup>††</sup>	-1.16 <sup>††</sup>	-0.61*
Two-sided 95% CI	-7.976 to -6.261	-3.487 to -1.304	-2.542 to -0.227	-2.708 to -0.469	-2.300 to -0.015	-2.024 to +0.804
<b>Total hip BMD</b>						
Estimated mean <sup>a</sup>	-6.35*	-2.79 <sup>††</sup>	-1.54 <sup>††</sup>	-0.85 <sup>††</sup>	-0.76 <sup>††</sup>	-0.43*
Two-sided 95% CI	-6.865 to -5.844	-3.397 to -2.173	-2.189 to -0.891	-1.482 to -0.226	-1.397 to -0.114	-1.222 to +0.367
<b>Lumbar spine TBS</b>						
Estimated mean <sup>a</sup>	-2.12*	-1.13 <sup>††</sup>	-0.63*	-0.54*	-0.01*	0.19*
Two-sided 95% CI	-2.911 to -1.327	-2.121 to -0.148	-1.679 to +0.414	-1.552 to +0.476	-1.049 to +1.021	-1.090 to +1.473

BMD, 骨密度; TBS, 海綿骨スコア; CI, 信頼区間

\*=観察開始時と比較した  $P$  値 < 0.05, † = ボンフェローニ補正後の年差  $P$  値 < 0.05, a = 年齢および BMI で補正した線形混合モデルで評価したデータ

**Keywords** アロマターゼ阻害薬, 乳がん, 海綿骨スコア, 骨密度

[本文目次](#)

# ルーワイ胃バイパス手術，スリーブ状胃切除術が骨密度，骨髄脂肪組織にもたらす影響

## Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue

Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, Torriani M, and Yu EW

Bone 95 : 85-90, 2017

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 背景

減量手術が骨量減少を惹起することは周知されてきているが、術式による違いが存在する可能性がある。また体重減少は骨髄内脂肪を増加させるが、内臓脂肪肥満でも骨髄内脂肪が増加するため、減量手術の骨髄内脂肪への影響は不明である。本論文ではルーワイ胃バイパス手術 (RYGB) とスリーブ状胃切除術 (SG) が骨密度と骨髄内脂肪にもたらす影響が検討された。

### 方法

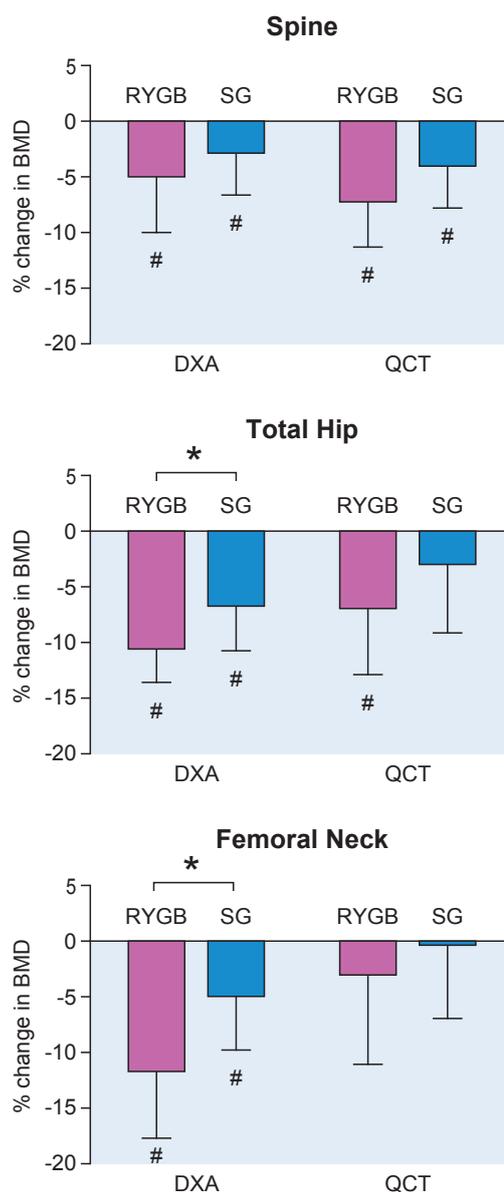
21名の病的肥満症例 (BMI  $44.1 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ ) においてRYGB (11名) とSG (10名) 施行後12ヵ月で評価が行われた。評価項目は①腰椎，大腿骨のDXA (aBMD) とQCT (vBMD)，②第1～2腰椎レベルCTでの内臓/皮下脂肪量，③1H-MRスペクトロスコピーを用いた腰椎と大腿骨の骨髄脂肪量，④骨代謝関連ホルモンと骨代謝マーカーである。

### 結果

減量術12ヵ月後での体重減少率と腹部脂肪組織減少率は両群間で差がなかった。ビタミンD補充が全例で行われており，血清カルシウム濃度，25水酸化ビタミンD，PTHは変化せず基準範囲内であった。骨代謝マーカーのP1NPとCTXは両群で増加し，P1NPはRYGB群で増加率が高かった ( $p=0.03$ )。両群にて術後に腰椎aBMD，vBMD低下を認めたが，群間差はなかった ( $p=0.3$ )。股関節全体と大腿骨頸部のaBMDはRYGB群でより低下した ( $p<0.04$ )。vBMDではRYGB群のみで低下を認め，群間差はなかった ( $p>0.2$ ) (図)。腰椎と大腿骨骨幹の骨髄脂肪量はSG群のみで増加した ( $p=0.03$ )。SG群において体重，内臓脂肪量の減少率低下と骨髄内脂肪量増加が相関した ( $p<0.04$ )。

### 結論

RYGB，SGは腰椎骨密度減少を惹起するも，群間での差はなかった。RYGB群では全股関節と大腿骨頸部でaBMDの減少率が高かった。またSG群では骨髄内脂肪量が増加した。



【図】ルーワイ胃バイパス手術(RYGB)，スリーブ状胃切除術(SG)施行後12ヵ月目でのDXAとQCTによる骨密度の変化率  
DXAでは股関節，大腿骨頸部骨密度の減少がRYGB群で大きかった。  
QCTでは群間に差は認めず，腰椎では両群ともに骨密度の低下を認めたが，股関節と大腿骨頸部では股関節でRYGB群のみで骨密度の減少を認めた。  
#はベースラインとの比較で  $p < 0.05$ ，\*はRYGBとSGの間で  $p < 0.05$  を示す。

## ■コメント■

病的肥満, 肥満症に対する減量術は増加しており, 本邦でもガイドラインが策定され, 保険承認を得た術式も存在する。一方, 減量術後には急激な体重減少や, 消化管でのビタミン吸収低下による骨密度低下が惹起される。筆者らは減量術の骨への影響について様々な検討を施行しており, RYGBと調節性胃バンディング術の比較では, RYGBで椎体骨折発症リスクが1.43倍となることなども示している(2017 *J Bone Miner Res*)。術式による骨への影響に関しては相反する報告が存在した。今回はRYGBとSGとの比較において, DXAと異なり脂肪組織量に影響されないQCTも利用している。その結果QCTでは, 腰椎骨密度の減少量がより大きく, 股関節全体や大腿骨頸部骨密度の減少が小さかった。すなわちDXAでは腰椎の骨量減少を過小評価, 股関節や大腿骨頸部の骨量減少を過大評価する可能性が示唆された。またSGのみで減量術後の骨髄内脂肪量増加を認め, 骨髄内脂肪が骨密度減少分を充填しているのではなく, 別の機序で調整されると考えられた。両群間の比較では股関節, 大腿骨頸部骨密度の減少率がRYGB群で高かったが, 症例数の少なさ(21名)や, 術式選択のバイアスもあり慎重に解釈されるべきである。体重減少率が有意ではないがRYGB群で大きく, 体重減少率の影響をみているのかもしれない。症例の86%が女性で, 平均年齢が閉経時期に近く, 個人的には減量によるエストロゲンや月経状態の変化も骨量減少に関連しているのではないかと考えている。減量手術による骨粗鬆症発症の高リスク群を抽出し, 病態に適った術式や骨粗鬆症予防法の選択が行われるための, より様々な観点からの更なるデータの蓄積が期待される。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

# ビタミンD欠乏はビタミンDの補充とは無関係に高齢虚弱女性の運動機能低下および転倒に関する

## Vitamin D deficiency is associated with functional decline and falls in frail elderly women despite supplementation

Kotlarczyk MP, Perera S, Ferchak MA, Nace DA, Resnick NM, and Greenspan SL

*Osteoporosis International* 28 : 1347-1353, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

### ■背景

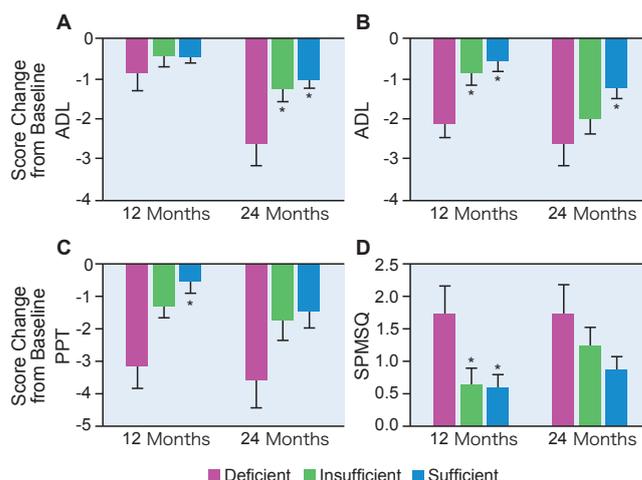
米国医学研究所 (IOM) のガイドラインでは、骨の健康の観点から、高齢者では1日800 IUのビタミンD摂取により、血中25-水酸化ビタミンD [25 (OH) D] 濃度を20 ng/mL以上に維持することが推奨されている。しかし、本ガイドラインが虚弱高齢者の運動機能の維持と転倒防止に対しても有効であるかは不明である。

### ■対象と方法

米国ピッツバーグ地域の長期療養施設に入所中の137例の65歳以上の女性を対象とした。参加者は最初に血中25 (OH) Dが20 ng/mL未満のビタミンD欠乏、20～30 ng/mLのビタミンD不足、30 ng/mLを超えるビタミンD充足の3群に分けられた。それぞれ、26例、40例、71例の参加者が該当した。ビタミンD欠乏と診断された参加者は最初の8週間に毎週50,000 IUのビタミンD<sub>3</sub>の補充を行い、血中25 (OH) D濃度を20 ng/mL超にまで上昇させた。全ての参加者は24ヵ月にわたって、毎日800 IUのビタミンD<sub>3</sub>の補充を行った。12ヵ月後と24ヵ月後に、日常生活動作 (ADL)、手段的日常生活動作 (IADL)、身体能力テスト (PPT)、Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) による認知機能の評価を行った。

### ■結果

ビタミンD<sub>3</sub>の摂取により95%の参加者において血中25 (OH) D濃度は20 ng/mL以上に維持された。追跡期間中、全ての群において運動機能の低下が認められた。ビタミンD欠乏群では、ビタミンDの補充にも関わらずビタミンD充足群に比して、12ヵ月後のIADL ( $-2.0 \pm 0.4$  vs  $-0.5 \pm 0.3$ ,  $p=0.0014$ ), PPT ( $-3.1 \pm 0.7$  vs  $-0.5 \pm 0.4$ ,  $p=0.0049$ ), 24ヵ月後のIADL ( $-2.5 \pm 0.6$  vs  $-1.2 \pm 0.3$ ,  $p=0.0038$ ), ADL ( $-2.5 \pm 0.6$  vs  $-1.0 \pm 0.2$ ,  $p=0.0016$ ) が有意に低下していた (図)。さらに、12ヵ月後のSPMSQによる認知機能低下の程度 ( $1.7 \pm 0.4$  vs  $0.6 \pm 0.2$ ,  $p=0.0209$ ) (図)、24ヵ月後の転倒の割合 ( $88.5\%$  vs  $66.2\%$ ,  $p=0.0429$ ) も、ビタミンD欠乏群でビタミンD充足群に比較し有意に高値であった。



【図】24ヵ月間の運動機能評価の推移

A:日常生活動作(ADL), B:手段的日常生活動作(IADL), C:身体能力テスト(PPT), D: Short Portable Mental Status Questionnaire(SPMSQ)による認知機能評価。データはスコアの変化を平均±標準誤差で示す。\*はビタミンD欠乏群との比較における $p<0.05$ を示す。

### ■結論

今回の検討の結果からは、現行のIOMのガイドラインは虚弱高齢者に対しては有効ではない可能性がある。今後、運動機能を保ち、転倒を予防するために必要十分な血中25 (OH) D濃度の検討、およびビタミンD補充方法の確立が求められる。

### ■コメント

急激に高齢社会を迎えた本邦において、いかに高齢者の健康寿命を延長するかは喫緊の課題である。従来、ビタミンD欠乏が運動機能の低下や転倒のリスクであることが報告されてきた。最近、本邦でも25 (OH) Dの測定が保険収載され、ビタミンD欠乏・不足の判定指針も示された。今後、虚弱高齢者に対する至適血中25 (OH) D濃度が明らかとなり、適正なビタミンD補充方法が確立されることが望まれる。

徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター 高士 祐一

# 血中25-水酸化ビタミンD濃度と骨折リスクの関連（日本人女性を対象としたコホート研究JPOSの解析）

## Total 25-hydroxyvitamin D levels predict fracture risk: results from the 15-year follow-up of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study

Tamaki J, Iki M, Sato Y, Kajita E, Nishino H, Akiba T, Matsumoto T, and Kagamimori S

*Osteoporosis International*. First Published Online: February 27, 2017

doi: 10.1007/s00198-017-3967-6

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

### ■背景

ビタミンD不足は、続発性副甲状腺機能亢進症や骨石灰化障害により骨量を低下させることが知られている。一方、血中ビタミンD濃度と骨折リスクの関係や、ビタミンD補充による骨折予防効果については、一定の見解は得られていない。日本人女性を対象とした本研究では、ビタミンD充足度の指標である血中25-水酸化ビタミンD [25 (OH) D] 濃度と、15年間の観察期間における骨折リスクに関連があるかどうかを検討した。

### ■方法と結果

#### 1. 対象と方法

日本人女性の骨折と骨粗鬆症に関する疫学研究である Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) 研究に参加した4,550例のうち、観察開始時の年齢が50歳以上で15年間の観察が可能であった1,211例を対象とした。観察開始時の血中25(OH)D濃度と臨床骨折、非椎体骨折、脆弱性骨折の発生リスクに関連があるかどうか検討した。

#### 2. 結果

(1) 骨折発生数 15年間の観察期間中に269件の臨床骨折を認めた。その中で頻度が高い部位は、前腕遠位端(71件)、腰椎(41件)、大腿骨近位部(31件)であった。

(2) 血中25(OH)D濃度 観察開始時の血中25(OH)D濃度の分布は、10 ng/mL未満が4.3%、10~20 ng/mLが47.7%、20~30 ng/mLが38.0%で、30 ng/mLを超

えたのは10.0%であった。血中25(OH)D濃度が低い群ほど、食事からのカルシウム摂取量が少なく、血清オステオカルシン(OC)濃度、血清骨型アルカリホスファターゼ(BAP)濃度、尿中総デオキシピリジノリン(tDPD)濃度、血清intact PTH濃度は高値を示していた。

(3) 血中25(OH)D濃度と骨折リスクの関連 血中25(OH)D濃度が10 ng/mL未満の群と10~20 ng/mLの群を、血中25(OH)D濃度が30 ng/mLを超えた群と比較したところ、5年間の臨床骨折のハザード比はそれぞれ4.93と3.00、非椎体骨折のハザード比は6.55と3.49と有意に高値であった。また、血中25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の群を20 ng/mL以上の群と比較したところ、5、10、15年間のいずれにおいても非椎体骨折のハザード比は有意に高値であり、臨床骨折および脆弱性骨折のハザード比は5年間で有意に高値であった(表1)。

### ■結論

JPOS研究のデータを用いた日本人女性の骨折リスクに関する縦断的解析により、血中25(OH)D濃度が20 ng/mL未満であることは、その後の5~15年間における非椎体骨折リスクの上昇と関連していることが示された。

### ■コメント

本研究では、血中25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の群では20 ng/mLの群と比較して、長期にわたる非椎体骨折リスクが骨密度と無関係に上昇することが示された。「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」(日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班)によると、血清25(OH)D濃度20 ng/mL未満はビタミンD欠乏症と判定される。このようなビタミンD欠乏症の患者に対するビタミンD補充が将来の骨折予防につながるかどうかについては、今後の検討が必要である。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

木下 祐加

【表】血中25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の場合の骨折リスク

Any clinical fractures	Hazard ratio <sup>a</sup>		p value	Non-vertebral fractures		p value	Fragility fractures	
	(95% CI)			(95% CI)			(95% CI)	
<b>During 5 years</b>								
Crude	1.72 (1.14, 2.59)		0.010	2.45 (1.50, 4.00)		<0.001	2.00 (1.06, 3.77)	0.032
Adjusted <sup>b</sup>	1.65 (1.09, 2.51)		0.018	2.29 (1.39, 3.77)		0.001	1.88 (0.99, 3.58)	0.056
<b>During 10 years</b>								
Crude	1.35 (0.995, 1.83)		0.054	1.59 (1.12, 2.25)		0.009	1.38 (0.88, 2.16)	0.163
Adjusted <sup>b</sup>	1.32 (0.97, 1.80)		0.076	1.51 (1.06, 2.14)		0.022	1.33 (0.84, 2.11)	0.222
<b>During 15 years</b>								
Crude	1.41 (1.11, 1.80)		0.005	1.47 (1.13, 1.93)		0.005	1.38 (0.99, 1.91)	0.056
Adjusted <sup>b</sup>	1.38 (1.09, 1.78)		0.009	1.42 (1.08, 1.86)		0.012	1.37 (0.98, 1.91)	0.064

血中25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の群の非椎体骨折のハザード比は、5年間、10年間、15年間のいずれにおいても、25(OH)D濃度が20 ng/mL以上の群と比較して有意に高値であった。また、臨床骨折および脆弱性骨折のハザード比は、5年間で有意に高値であった。a: 25(OH)D濃度が20 ng/mL以上の場合を対照とした結果。b: 年齢、身長、体重、大腿骨頸部の骨密度のT値で補正

**Keywords** ビタミンD不足, 血中25(OH)D濃度, 骨折リスク

[本文目次](#)

# 母体ビタミンDバイオマーカーは一定量のビタミンD, カルシウム, リンを摂取した妊娠女性において母体-胎児間骨代謝と関連する

Maternal vitamin D biomarkers are associated with maternal and fetal bone turnover among pregnant women consuming controlled amounts of vitamin D, calcium, and phosphorus

Park H, Brannon PM, West AA, Yan J, Jiang X, Perry CA, Malysheva O, Mehta S, and Caudill MA

Bone 95 : 183-191, 2017  
© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

## 背景

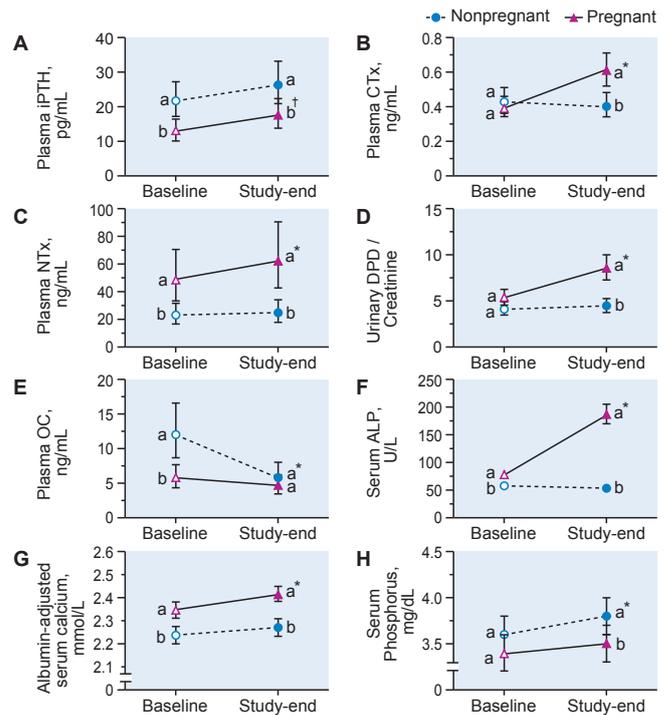
ビタミンDはカルシウム代謝に重要であるが、妊娠中の骨代謝におけるビタミンDの影響は不明な点が多く、妊娠中、骨代謝に影響するビタミンDなどの栄養素を厳密に摂取し評価した研究はほとんどない。本研究の目的は、適切なビタミンD, カルシウム, リンを摂取した妊娠女性, 非妊娠女性のビタミンDバイオマーカーと骨代謝マーカーの関連を比較検討し、さらに妊娠末期の妊婦と出産時臍帯血の骨代謝マーカーとの関連を調べることである。

## 方法と結果

妊娠末期(26~29週)の女性(妊娠群)26人と妊娠していない女性(非妊娠群)21人を対象とし、両群、それぞれ同じメニューの食事とサプリメント(ビタミンD, カルシウム, DHA, カリウム, マグネシウム)を10週間摂取させた。1日平均摂取量はビタミンD 511 IU, カルシウム1,622mg, リン1,877mgであった。両群の研究開始時(ベースライン:0週), 10週後, さらに出産時臍帯血をそれぞれ採血し, ビタミンDバイオマーカーと骨代謝マーカーを測定した。両群間の年齢, BMI, 人種に差はなかった。妊娠群は非妊娠群より骨吸収マーカー濃度が50~150%上昇しており、さらに妊娠群の骨吸収マーカーは10週後上昇した。骨形成マーカーOCは妊娠群において10週後の変化はなかった(図)。ビタミンDバイオマーカーと骨代謝マーカーの相関は、妊娠群は、10週間の母体25(OH)D上昇量は10週時のオステオカルシンとDPD低値と臍帯血オステオカルシン高値と有意な相関があった。さらに母体の遊離25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25(OH)<sub>2</sub>Dは10週時母体NTxと負の相関があり、母体の遊離25(OH)D, 24,25(OH)<sub>2</sub>Dは臍帯血CTxと正の相関があった。同様に、母体3-epi-25(OH)D<sub>3</sub>は10週時の母体NTxとDPDと負の相関があった。妊娠中のビタミンDバイオマーカー高値の結果、骨吸収マーカーが低下し、さらにアルブミン補正後血清カルシウム上昇と同時に起こっており、これは胎児へカルシウムが運ばれているためと考えられる。これらの変化は非妊娠群ではみられなかった。

## 結論

本研究は、母体ビタミンDバイオマーカー上昇が、胎



【図】一定量のビタミンD, カルシウム, リンを10週間摂取した非妊娠群(●○)と妊娠群(▲△)のベースラインと終了時(10週), 骨代謝関連マーカーの推移  
A: iPTH(intact-parathyroid hormone). 妊娠群は0週時, 非妊娠群より有意に低値であり, 10週時, 38%上昇した(有意差なし). B: CTx(carboxyl-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen). 妊娠群は0週時, 非妊娠群と有意差なく, 10週時, 妊娠群のみ55%上昇した. C: NTx(amino-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen). 妊娠群は0週時, 非妊娠群より有意に高値であり, 10週時妊娠群のみ28%上昇した. D: 尿中DPD/Cr(Urinary deoxypyridinoline/creatinine). 妊娠群は0週時, 非妊娠群と有意差なく, 10週時妊娠群のみ59%上昇した. E: OC(osteocalcin). 妊娠群は0週時, 非妊娠群より有意に低値であり, 10週時変化なかった. 非妊娠群のみ50%低下した. F: ALP(alkaline phosphatase). 妊娠群は0週時, 非妊娠群と有意差なし. 10週時, 妊娠群は有意に上昇(240%)した. G: アルブミン補正後のカルシウム(Albumin-adjusted serum calcium). 0週時, 妊娠群は非妊娠群より低値であり, 10週時, 妊娠群は有意に上昇した. H: リン(phosphorus). 0週時, 妊娠群は非妊娠群と有意差なく, 10週時, 非妊娠群のみ有意に上昇した.

児へ十分なカルシウムを送るために起こる妊娠末期の骨吸収亢進状態を減弱させる可能性を示唆した。

## コメント

本研究は、妊娠群と非妊娠群に同量のビタミンD, カルシウム, リンを摂取させ、ビタミンDバイオマーカーと骨代謝マーカーの相関と臍帯血の骨代謝マーカーの影響を検討し、妊娠後期の適切なビタミンD摂取が妊娠に伴う母体骨量低下を防ぐ可能性が示唆された。今後は妊娠末期に摂取すべきビタミンD至適量や定量的骨量評価の検討を要する。

東京大学医科学研究所附属病院関節外科 大野 久美子

# 骨粗鬆症は将来のサルコペニアの予測因子であるか、あるいはその逆は？ ROAD studyの2回目と3回目の調査の4年間の観察

## Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys

Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, and Akune T

*Osteoporosis International* 28 : 189-199, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

### ■背景

サルコペニアと骨粗鬆症はADLやQOLを低下させ、疾病率と死亡リスクを上昇させる代表的疾患であることから、両疾患の発症予防対策の確立は急務である。The Research on Osteoarthritis/Osteoporosis against Disability (ROAD)研究は、運動器疾患の環境因子や遺伝的背景を明らかにすることを目的とした前向きコホート研究である。これまでにROAD研究は開始時(2005～2007年)、2回目調査(2008～2010年)のデータベースを用いて、骨粗鬆症やサルコペニア発症率などの報告を行ってきた。本検討では、2回目と3回目(2012～2013)の調査間の4年の観察データを用いて、サルコペニアと骨粗鬆症の有病率、発症率、両疾患の関連性について解析が行われた。

### ■方法

サルコペニアは60歳以上、低四肢筋肉量(インピーダンス法で男性7.0 kg/m<sup>2</sup>未満、女性5.7 kg/m<sup>2</sup>未満)、握力低下(男性26 kg未満、女性18 kg未満)、歩行速度低下(0.8 m/s以下)を指標としたアジアサルコペニアワーキンググループ(AWGS)の診断基準に基づき診断。骨粗鬆症はDXA法で腰椎あるいは大腿骨頸部の骨密度Tスコア2.5 SD未満で診断した。解析対象は1,099人(男性377人、女性722人)で全体の平均年齢は72.1 ± 7.4歳(男性72.7 ± 7.5歳、女性71.8 ± 7.4歳)。3回目の調査が実施されたのは767人であった(234人が脱落、98人で全ての検査が未実施)。

[表] サルコペニアと骨粗鬆症の発症あるいは存在間における相互関連性

Logistic regression model					
Objective variable	Reference				
<b>A. Effect of the presence of osteoporosis on sarcopenia occurrence</b>					
Sarcopenia occurrence	0: no, 1: yes				
Explanatory variables	Reference	OR	95% CI	p value	
Osteoporosis presence at the lumbar spine L2-4 or femoral neck	0: no, 1: yes	2.99	1.46-6.12	0.003	
Adjusted factors					
Age (years)	1+ year	1.18	1.12-1.25	<0.001	
Sex	0: men, 1: women	0.81	0.38-1.72	0.582	
Residing area	0: mountainous area, 1: coastal area	0.45	0.24-0.85	0.013	
Emaciation (BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> ; %)	0: no, 1: yes	1.37	0.40-4.67	0.618	
Current smoking habit	0: ex or never smoker, 1: current smoker	1.93	0.66-5.62	0.229	
Current alcohol drinking habit	0: ex or never drinker, 1: current drinker	0.86	0.43-1.72	0.666	
<b>B. Effect of presence of sarcopenia for the occurrence of osteoporosis</b>					
Osteoporosis occurrence at the lumbar spine L2-4 or femoral neck	0: no, 1: yes				
Explanatory variables	Reference	OR	95% CI	p value	
Sarcopenia presence	0: no, 1: yes	2.11	0.59-7.59	0.253	
Adjusted factors					
Age (years)	1+ year	1.03	0.98-1.08	0.280	
Sex	0: men, 1: women	3.48	1.46-8.28	0.005	
Region	0: mountainous area, 1: coastal area	0.51	0.27-0.85	0.033	
Emaciation (BMI < 18.5 kg/m <sup>2</sup> ; %)	0: no, 1: yes	5.14	1.80-14.68	0.002	
Current smoking habit	0: ex or never smoker, 1: current smoker	0.69	0.15-1.94	0.636	
Current alcohol drinking habit	0: ex or never drinker, 1: current drinker	0.92	0.44-1.94	0.832	

**Keywords** サルコペニア, 骨粗鬆症, 筋力, 筋量, 骨量減少

[本文目次](#)

## ■結果

60歳以上で各有病率はサルコペニアのみ3.5%、骨粗鬆症のみ20.2%、サルコペニアと骨粗鬆症合併4.7%、どちらもなし71.7%であった。サルコペニアと骨粗鬆症の有病率は年齢とともに増加し、サルコペニアでは男女差はなかったが骨粗鬆症は女性に有意に多かった。各疾患の有無における背景因子の比較では、サルコペニア有で有意に骨粗鬆症有病率がよく (57.8% v.s 22.0%,  $p<0.001$ )、骨粗鬆症有で有意にサルコペニア有病率が高かった (19.1% v.s 4.6%,  $p<0.001$ )。年齢、性別、居住地域、やせ (BMI  $<18.5 \text{ kg/m}^2$ )、喫煙、飲酒習慣で補正したロジスティック回帰分析では、骨粗鬆症の存在はサルコペニアのリスクに有意に関連し (オッズ比 2.86)、逆にサルコペニアの存在は骨粗鬆症のリスクに有意に関連した (オッズ比 2.78)。4年間の観察において、サルコペニア発症率は2.0%/年であり加齢とともに発症率は増加した。年齢に加えて低身長、低体重、山岳地帯居住、骨粗鬆症がサルコペニア発症と有意な関連があった。一方、骨粗鬆症発症率は1.9%/年であり年齢との関連性は認めず、女性、低身長、低体重、やせ、山岳地帯居住、サルコペニアが骨粗鬆症発症と有意な関連があった。前述した因子で補正したロジスティック回帰分析では、骨粗鬆症の存在はその後のサルコペニア発症の有意なリスク因子であったが (オッズ比 2.99%)、サルコペニアの存在はその後の骨粗鬆症の発症とは関連しなかった ( $p=0.253$ ) (表)。

## ■結論

骨粗鬆症は短期間でのサルコペニア発症に影響することが明らかとなった。

## ■コメント

超高齢社会を迎えた我が国では、高齢者のADLやQOL低下に影響する運動器疾患予防の重要性が高まっている。サルコペニアは筋肉量と筋力、筋機能の低下を特徴とし、身体障害、QOL低下、死亡を含む多数の健康予後不良の原因となるが、これまでサルコペニアの概念や診断基準が定まっていなかったこともあり、その有病率やリスク因子などについては明らかでなかった。本検討では2014年に報告されたAWGSの基準に基づき、日本人を対象とした大規模コホートをを用いた前向き研究であり、我が国におけるサルコペニアの発症や骨粗鬆症との関係を考えるうえで重要な検討と考えられる。以前よりサルコペニアは転倒リスクを上昇させることから骨折リスクにも影響すると考えられてきた。しかしながら、本検討における骨粗鬆症は骨密度によって診断されたものであり転倒や骨折は評価されていない。また、骨粗鬆症治療薬についての情報は加味されていないため、骨粗鬆症の診断が過小評価されている可能性がある。したがって、サルコペニアが骨粗鬆症の発症リスクにならなかったという結果については慎重になる必要がある。一方で、骨量減少により診断された骨粗鬆症が年齢や性別、やせなどで補正後もサルコペニア発症のリスクになることが示されたことから、骨と筋組織には密接な関連性があることが示唆される。今後は骨と筋肉との関連性についてのメカニズムの解明や、サルコペニアあるいは骨粗鬆症への治療介入が各疾患に与える影響についての検討が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

# 骨折後の切迫する再骨折リスク

## Imminent risk of fracture after fracture

Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, and Kanis JA

*Osteoporosis International* 28 : 775-780, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2016

### ■研究目的

骨折の既往歴は、将来の骨折に対する強力な危険因子である。本研究は、主要骨粗鬆症性骨折 (MOF) 既往歴による将来のMOFの予測値の経時的変化を明らかにすることを目的に実施した。

### ■方法

アイスランドにおいて、1907年から1935年の間に生まれた18,872人 (男性9,116名, 女性9,756名) を対象に、死亡まで平均28年間観察した住民規模のコホートを用いて本研究を実施した。死亡するか転出するか2012年12月31日までの、510,265人年の観察記録から骨折情報を得た。拡張したポアソン回帰により、初回と2回目のMOF間の関連を調査した。すべての関連は、年齢と観察開始時から経過した時間により調整を行った。

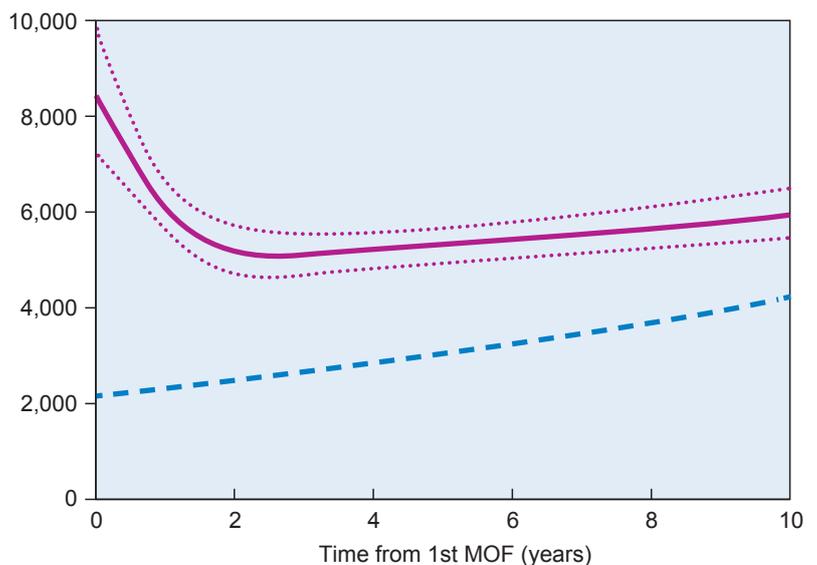
### ■結果

5,039名に1回以上のMOFがあり、そのうち1,919人に2回目のMOFが発生した。初回MOF後の2回目のMOFのリスクは、年代毎に4%増加し (95% CI 1.02 ~ 1.06), 男性よりも女性で41%高かった (95% CI 1.25 ~ 1.59)。2回目のMOFのリスクは、初回骨折直後に最も高く、経過とともに低下するが、追跡期間を通じて一般人口の発生リスクよりも高かった [例: 初回MOFの1年後の2回目の骨折のリスクは、一般人口のMOF発生リスクよりも2.7倍 (2.4 ~ 3.0倍)。10年後ではこの相対リスクは1.4倍 (1.2 ~ 1.6倍)]。この影響は年齢の増加とともに顕著であった。

### ■結論

初回MOF後のMOFのリスクは全追跡期間にわたって増加するが、MOF直後のリスクは切迫して高い。MOF後の数年間において、急激増加した次のMOFリスクが骨粗鬆症治療介入に鋭敏であるならば、骨折直後

Risk of 2nd MOF (/100,000)



【図】75歳で初回の主要骨粗鬆症性骨折(MOF)を来した女性における10万人年あたりの2回目のMOFのリスクと95%信頼区間

2回目のMOFのリスクを初回のMOFの0.5年、2.5年および15年後を結ぶスプライン曲線で示す。破線は全観察対象者における75歳の女性が初回のMOFを生じるリスクを示す。

の短期治療は、とりわけ高齢者において、費用対効果の極めて高い臨床的恩恵をもたらすであろう。

### ■コメント

日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012年度改訂版) にも示されているように、既存骨折は再骨折に対する確立した危険因子である。本研究により、主要骨折直後が最も次の同骨折のリスクが高いこと、および高齢者ほどそのリスクが高いことが示され、骨折連鎖の間隔と年齢の特徴が明らかになった。MOF後の再骨折において、特有の原因や、頻度の高い骨折種など、再骨折予防の介入点については明らかにされていない。続報や今後の研究の充実が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

# 健常男性における経静脈あるいは経口によるグルコース投与の骨代謝マーカーへの異なる影響

## Differential impact of glucose administered intravenously or orally on bone turnover markers in healthy male subjects

Westberg-Rasmussen S, Starup-Linde J, Hermansen K, Holst JJ, Hartmann B, Vestergaard P, and Gregersen S

Bone 97 : 261-266, 2017  
© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### ■背景・目的

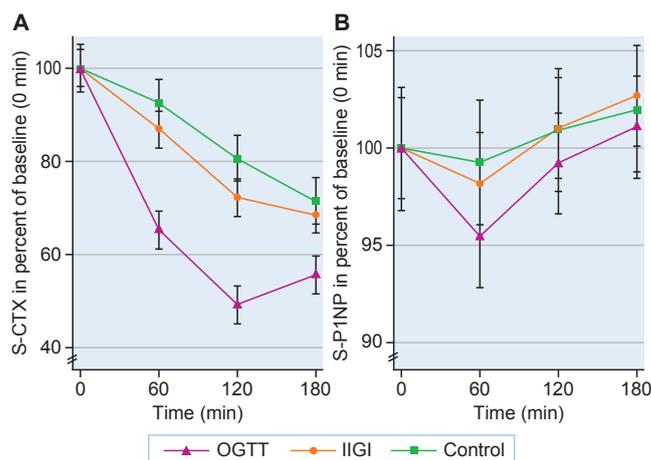
1型糖尿病, 2型糖尿病患者では大腿骨近位部骨折のリスクが高いことが知られている。消化管ホルモンであるインクレチンにはgastric inhibitory peptide (GIP), glucagon-like peptide (GLP)-1とGLP-2があるが, 糖尿病の病態にインクレチンが関連していることはよく知られており, 糖尿病における骨折リスク増加のメカニズムにもインクレチンが関与している可能性が考えられる。本検討では, 健常男性において経口あるいは経静脈的にグルコースを投与することによる急速な血糖上昇の骨代謝マーカーへの影響の違いがあるか否か, また経口グルコース投与によるインクレチン上昇が骨代謝マーカーに影響するか否かを検討した。

### ■方法

健常男性12人(平均年齢30.6歳, BMI 24.2 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 33 mmol/mol)を対象に, 経口グルコース負荷試験(oral glucose tolerance test; OGTT)を行い, 引き続き経口グルコース投与と同程度の血糖値となるように経静脈的グルコース投与(isoglycemic intravenous glucose infusion; IIGI)を行った。骨吸収マーカーである血清C-terminal telopeptide of type I collagen (s-CTX)と骨形成マーカーである血清procollagen type I N propeptide (s-P1NP), インスリン, 血糖, GIP, GLP-1, GLP-2を測定した。最後に, 12人のうち8人で3時間空腹コントロール試験(Control)を行った。

### ■結果

OGTTでは50%のs-CTX低下を認めたのに対し, IIGIとControlでは30%しか低下しなかった(図)。一方, s-P1NPはどの試験においても有意な変化を認めなかった。OGTTでもっともインスリン濃度は高値を示したが, IIGIでも有意なインスリン濃度の上昇を認めた。IIGIとControlに比較して, OGTTではGIP, GLP-1, GLP-2はいずれも上昇を認めた。線形回帰では, 負荷後GIP頂値が有意にs-CTX底値を予測すること(p=0.03), さらにGIP頂値がs-CTX底値の34%を説明できることが示された。一方, インスリン, GLP-1, GLP-2はいずれもs-CTXとの関連を認めなかった。



【図】健常男性12人におけるOGTT, IIGI, ControlによるA: 血清CTX, B: 血清P1NPの反応曲線。エラーバーは95%信頼区間を示す。

### ■結論

本検討から急速な血糖上昇は骨代謝マーカーに影響しないことが示唆された。しかしながら, 消化管ホルモン, 特にGIPが高血糖と協調して骨代謝のアンカップリング(骨形成には影響なく, 骨吸収を低下する)に影響することが示された。

### ■コメント

2型糖尿病の病態にインクレチン作用の低下が関連していると考えられている。インクレチンは食事摂取にとっても消化管から分泌されて膵臓におけるインスリン分泌の促進とグルカゴン分泌の制御を行っている。これまでにGIPは骨形成促進と骨吸収抑制を介して骨量増加に影響し, 一方GLP-1は甲状腺C細胞におけるカルシトニン分泌促進を介して骨吸収を抑制することにより骨量増加に影響すると報告されている。本検討で行われたOGTTは経口投与のため, 血糖上昇とインクレチン作用の両者の骨代謝への影響をみることとなるが, IIGIではインクレチン刺激はないため血糖上昇による骨代謝への影響をみることとなる。したがって, OGTTとIIGIの差をみることでインクレチンによる骨代謝への影

響を検討することになる。本検討ではIIGIに比較してOGTTで有意にs-CTX低下が認められており、インクレチンが骨吸収抑制に作用していることが示唆される。一方、OGTTではs-P1NPの低下傾向を認めたものの有意ではなく、インクレチンは骨形成を維持したまま骨吸収を抑制することにより骨量増加に作用すると考えられる。本検討では、GIPの上昇とs-CTXの低下との関連性を示唆しているが、12症例の単相関であり、GIPが本当に骨吸収抑制に作用するかどうかはさらなる検討が必要である。一方、糖尿病では骨形成低下が重要と考えられており、本検討ではOGTTで骨形成マーカーに有意な影響はなかったことから、急速な血糖上昇やグルコース経口摂取後のインクレチン上昇は糖尿病による骨代謝異常に寄与していない可能性が考えられる。しかしながら、本検討は健常男性で行われた検討であり、インクレチンが糖尿病の骨代謝異常に関わっているか否かについては糖尿病患者を対象とした検討も必要と考えられる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

# CKD患者の骨疾患の評価における骨生検と高解像度末梢骨定量的CT (HR-pQCT) の比較

## Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities

Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, dos Reis LM, Pereira RM, Custódio MR, Jorgetti V, Elias RM, David-Neto E, and Moysés RMA

*Osteoporosis International* 28 : 1675–1683, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

### ■背景

慢性腎臓病 (CKD) 患者には、骨疾患や骨折の合併がしばしば認められる。一方、CKD患者の骨折リスクを評価する方法は確立されていない。高解像度末梢骨定量的CT (High-resolution peripheral quantitative CT, HR-pQCT) により、骨の微細構造が可視化され、非侵襲的な骨の定量的評価が可能となった。今回の検討では、31例のCKD患者を対象として、骨生検とHR-pQCTの解析結果を比較した。

### ■方法と結果

#### 1. 対象と方法

31例のCKD患者 (血液透析27例, 腹膜透析3例, 非透析例1例) を対象とした。腸骨の骨生検, DXA法による腰椎と大腿骨の骨密度測定, 橈骨と脛骨のHR-pQCTが施行された。

#### 2. 結果

##### (1) 患者背景

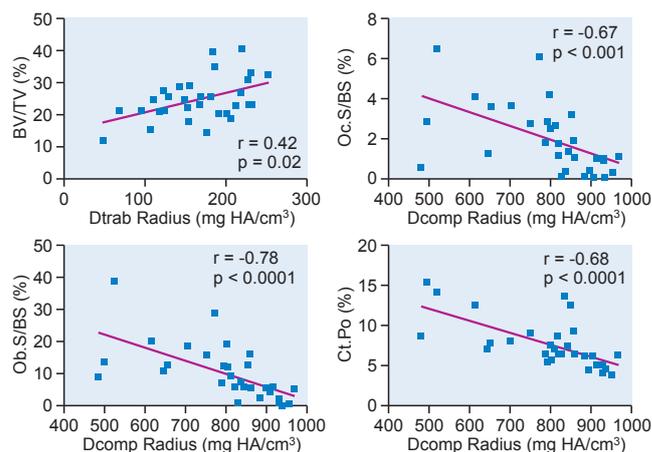
患者の平均年齢は41歳, 透析期間の中央値は27ヵ月であった。血清intact PTH (iPTH) の中央値は593 pg/mLで, 骨代謝マーカーの骨型アルカリホスファターゼ (BAP) と酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP5b) はいずれも上昇していた。血清25-水酸化ビタミンD [25 (OH) D] 濃度30 ng/mL未満は16例 (51.6%), 15 ng/mL未満は5例 (16.1%) であった。

##### (2) 骨生検, 骨密度

骨生検の結果, 20例 (64%) に骨石灰化不全が認められた。20例 (64%) は高回転型骨病変を呈し, そのうち14例 (45.2%) は混合型腎性骨症, 6例 (19.3%) は線維性骨炎であった。6例 (19.3%) は骨軟化症, 5例 (16.2%) は無形性骨の所見であった。DXA法の結果, 8例 (26%) の骨密度はTスコア-2.5以下であった。

##### (3) HR-pQCTと他の指標の関連

HR-pQCTから求められた皮質骨骨密度 (橈骨, 脛骨) は, 年齢, iPTH濃度, BAP, TRAP5bと逆相関していた。またHR-pQCTから求められた海綿骨骨密度 (橈骨, 脛骨) は, 年齢と逆相関し, 腰椎および大腿骨の骨密度と正相関していた。また, HR-pQCTから求められた橈



【図】HR-pQCTと骨生検の結果の比較 (橈骨)

HR-pQCTにより測定された橈骨の海綿骨骨密度は骨生検の骨量 (BV/TV) と正相関し (左上), 橈骨の皮質骨骨密度は骨生検の骨芽細胞面 (Ob.S/BS) (左下), 破骨細胞面 (Oc.S/BS) (右上), 皮質骨多孔率 (Ct.Po) (右下) と逆相関していた。Dcomp: 皮質骨骨密度, Dtrab: 海綿骨骨密度

骨の海綿骨骨密度は, 骨生検組織の骨量 (BV/TV) と正相関し, 橈骨の皮質骨骨密度は骨生検組織の骨芽細胞面 (Ob.S/BS), 破骨細胞面 (Oc.S/BS), 皮質骨多孔率 (Ct.Po) と逆相関していた (図)。高回転型骨病変の予測因子として, BAPは感度が高く, HR-pQCTから求められた橈骨の皮質骨骨密度は特異度が高かった。

### ■結論

骨生検とHR-pQCTを用いたCKD患者の骨病変の評価は, 特に皮質骨に関連するパラメーターに関連が認められた。皮質骨は骨質や骨強度を規定する部位であることから, HR-pQCTを用いた骨の解析は, CKD患者の骨折リスクの評価に有用と考えられる。

### ■コメント

本検討により, CKD患者の骨病変の解析において, HR-pQCTは骨生検に代わる有用な手法となる可能性が示された。侵襲性の低いHR-pQCTを用いることで, 多数のCKD患者を対象とした骨病変の解析や, 各種の薬物治療に伴う骨病変の経時的变化の観察が容易になることが期待される。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

# 2型糖尿病女性と皮質骨粗鬆化 - 大腿骨転子下の低解像度CTでは皮質骨多孔率が低く，血糖上昇は皮質骨多孔率低下と関連する

Women with type 2 diabetes mellitus have lower cortical porosity of the proximal femoral shaft using low-resolution CT than nondiabetic women, and increasing glucose is associated with reduced cortical porosity

Osima M, Kral R, Borgen TT, Høgestøl IK, Joakimsen RM, Eriksen EF, and Bjørnerem Å

Bone 97 : 252-260, 2017

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

## ■背景と目的

2型糖尿病患者に骨折が多いことはよく知られているが、その要因はよく分かっていない。皮質骨粗鬆化が、骨折リスク因子の候補である。しかし、皮質骨粗鬆化は高骨代謝回転と関連するので、2型糖尿病では骨代謝回転が低下することと合わない。先行研究は末梢部位の高解像度CTで測定しており、皮質骨粗鬆化の割合は0.8～2.4%と少ない。

2型糖尿病の女性では、非糖尿病患者よりも、骨代謝マーカーが低回転であり、かつ皮質骨粗鬆化があるか調べた。また、血糖やBMIとの関連を調べた。

## ■方法と結果

閉経後女性 (54～94歳) 443名からなる、過去の症例比較研究のデータを使用した。211名は非椎体骨折があり、232名は既存骨折がない対照群。2型糖尿病は22名にあった。検討項目は、P1NP, CTX, 低解像度CT像を用いた大腿骨転子下の皮質骨多孔率。

2型糖尿病患者の空腹時血糖, BMI (29.0 vs 26.4) は有意に高かった。2型糖尿病患者では、大腿骨転子下のBMDは高いが (783 vs 715 mg HA/cm<sup>3</sup>), 皮質骨粗鬆は少なかった (40.9 vs 42.8%) (いずれも p<0.05)。血糖上昇1 SDごとに、P1NP, CTXは0.10～0.12 SD低下し、皮質骨多孔率は0.13 SD低下した。BMI上昇1 SDごとに、

P1NP, CTXは0.10～0.18 SD下がり、皮質骨多孔率は0.19 SD増えた。

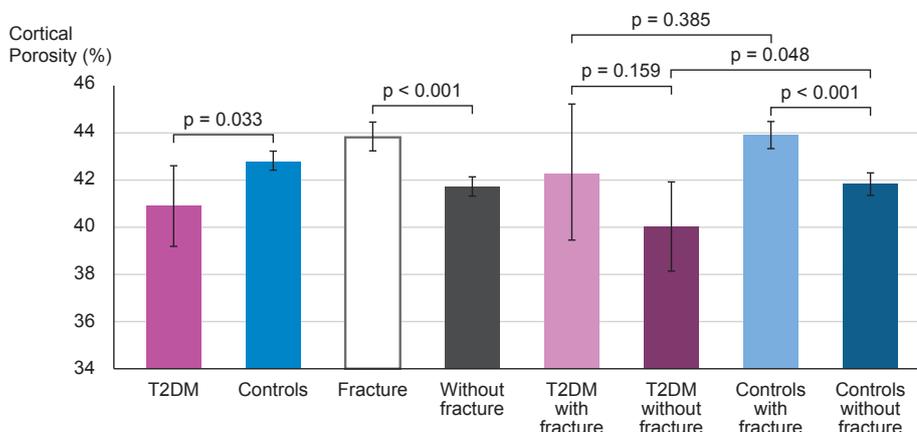
## ■結論

血糖及びBMIの増加は、骨代謝回転低下と関連があった。皮質骨内のリモデリング低下により、皮質骨粗鬆は改善し、厚みを増した。低解像度CT像でも同様に、皮質骨粗鬆は2型糖尿病患者で少なかった。2型糖尿病患者の骨折リスクは、皮質骨粗鬆化以外で説明されるものとする。

## ■コメント

2型糖尿病患者の骨折リスクは、皮質骨粗鬆が要因と考えられてきた。本研究では、過去の閉経後女性の骨粗鬆研究のサブグループ解析により、糖尿病患者では皮質骨粗鬆がむしろ少ないことを示した。

空腹時血糖やBMIを解析項目としているが、糖尿病罹病期間との関連はあるのだろうか。本研究はあくまで過去の症例比較試験のデータを転用した後方視的検討であり、エビデンスレベルは低い。また、糖尿病患者の数が少なく多変量解析はできていない。興味関心を引くテーマであることは間違いなく、さらに良質な研究が必要だ。東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 岡田 寛之



【図】 転子下皮質骨多孔率 - 低解像度CTの解析より

皮質骨多孔率は、2型糖尿病患者22名で非糖尿病患者より低い、骨折群は高い、非骨折群で比べると、2型糖尿病患者で低い。T2DM: 2型糖尿病

# 皮質骨多孔性の変化率は、閉経周辺期女性の方が閉経後女性よりも高い

## Cortical porosity exhibits accelerated rate of change in peri-compared with post-menopausal women

Burt LA, Bhatla JL, Hanley DA, and Boyd SK

*Osteoporosis International* 28 : 1423-1431, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

### 背景

閉経による骨微細構造の変化に関する研究は、横断的なものが多い。本研究は、骨密度および骨微細構造の6年間の変化を、閉経周辺期女性と閉経後女性の間で比較した縦断的研究である。

### 方法と結果

カナダ多施設骨粗鬆症研究のコホートより、閉経周辺期(26名)と閉経後(65名)の白人女性を選択し、ベースラインからフォローアップ時(平均6年後)までの骨密度と骨微細構造の変化率を、二群間で比較した。腰椎・大腿骨については二重エネルギー X線吸収測定法(以下DXA)を、また橈骨・脛骨については高解像度末梢骨定量的CT(以下HR-pQCT)を用いて測定した。

脛骨の皮質骨多孔性(以下Ct.Po)と全骨面積(以下Tt.Ar)の変化率は、二群間で有意差が見られた(表)。すなわちCt.Poの増加率は、閉経後女性(+6%/年)よりも閉経周辺期女性(+9%/年)の方が高く( $p = 0.049$ )、Tr.Arの増加率は、閉経後女性(+0.13%/年)よりも閉経周辺期女性(+0.06%/年)の方が低かった( $p = 0.017$ )。骨密度の変化率は、二群間で有意差は見られなかった(股関節:約-1%/年、橈骨:約-1%/年、脛骨:約-0.5%/年)。

### 結論

本研究は、閉経周辺期と閉経後の白人女性における6年間の骨微細構造の変化率をHR-pQCT測定により比較した前向き研究である。骨微細構造の変化率は、Ct.PoとTt.Arについて二群間で有意差が見られた。Ct.Poは治療や予防の有用な指標となるかもしれない。

【表】閉経周辺期と閉経後女性におけるHR-pQCTおよびDXA測定値のパーセント変化

	Peri-menopausal Mean annual % change (95% CI)	Post-menopausal Mean annual % change (95% CI)	p value
<b>DXA</b>	N = 26	N = 64	
LS	-0.327 (-0.889, 0.234)	0.112 (-0.580, 0.805) <sup>b</sup>	0.441
FN	-1.110 (-1.480, -0.739) <sup>a</sup>	-0.843 (-1.481, -0.205) <sup>a</sup>	0.606
TH	-1.155 (-1.488, -0.822) <sup>a</sup>	-1.189 (-1.801, -0.577) <sup>a</sup>	0.944
<b>HR-pQCT: radius</b>	N = 26	N = 56	
Tt.BMD	-0.843 (-1.203, -0.483) <sup>a</sup>	-1.075 (-1.318, -0.833) <sup>a</sup>	0.280
Ct.BMD	-0.392 (-0.578, -0.206) <sup>a</sup>	-0.435 (-0.577, -0.293) <sup>a</sup>	0.720
Tb.BMD	0.054 (-0.445, 0.554)	-0.520 (-0.860, -0.180) <sup>b</sup>	0.058
Tb.N	-0.248 (-0.762, 0.267)	0.099 (-0.443, 0.643)	0.422
Tb.Th	0.380 (-0.293, 1.053)	-0.372 (-0.919, 0.175)	0.103
Tb.Sp	0.349 (-0.247, 0.945)	0.158 (-0.379, 0.696)	0.664
Ct.Th	-0.818 (-1.102, -0.533) <sup>a</sup>	-0.797 (-1.098, -0.495) <sup>a</sup>	0.932
Ct.Po	10.754 (5.901, 15.608) <sup>a</sup>	9.731 (6.568, 12.894) <sup>a</sup>	0.717
Tt.Ar	-0.073 (-0.227, 0.081)	0.077 (-0.019, 0.174)	0.087
Ct.Ar	-1.041 (-1.363, -0.718) <sup>a</sup>	-0.967 (-1.276, -0.658) <sup>a</sup>	0.769
Tb.Ar	0.269 (0.065, 0.474) <sup>b</sup>	0.368 (0.256, 0.480) <sup>a</sup>	0.358
Failure load	-0.172 (-0.679, 0.336)	-0.568 (-0.963, -0.174) <sup>a</sup>	0.239
<b>HR-pQCT: tibia</b>	N = 24	N = 62	
Tt.BMD	-0.514 (-0.741, -0.288) <sup>a</sup>	-0.534 (-0.727, -0.341) <sup>a</sup>	0.910
Ct.BMD	-0.713 (-0.948, -0.478) <sup>a</sup>	-0.645 (-0.797, -0.494) <sup>a</sup>	0.629
Tb.BMD	0.086 (-0.247, 0.419)	-0.145 (-0.390, 0.100)	0.298
Tb.N	-0.147 (-0.843, 0.549)	0.043 (-0.500, 0.586)	0.696
Tb.Th	0.368 (-0.366, 1.102)	0.037 (-0.542, 0.615)	0.522
Tb.Sp	0.284 (-0.439, 1.007)	0.215 (-0.328, 0.759)	0.889
Ct.Th	-0.344 (-0.660, -0.029) <sup>b</sup>	-0.335 (-0.662, -0.007) <sup>b</sup>	0.973
Ct.Po	8.862 (5.783, 11.941) <sup>a</sup>	6.191 (4.982, 7.400) <sup>a</sup>	<b>0.049</b>
Tt.Ar	0.062 (0.032, 0.093) <sup>a</sup>	0.126 (0.096, 0.157) <sup>a</sup>	<b>0.017</b>
Ct.Ar	-0.280 (-0.621, 0.060)	-0.247 (-0.614, 0.120)	0.915
Tb.Ar	0.156 (0.102, 0.209) <sup>a</sup>	0.164 (0.097, 0.230) <sup>a</sup>	0.889
Failure load	0.216 (-0.110, 0.542)	0.287 (-0.016, 0.589)	0.782

太字のp値は二群間に有意差があるもの(t検定,  $p < 0.05$ )。上付き文字はベースラインとフォローアップ時の間に有意差があるもの(対応のあるt検定, <sup>a</sup> $p < 0.01$ ; <sup>b</sup> $p < 0.05$ )。LS: 腰椎, FN: 大腿骨頸部, TH: 全股関節, Tt.BMD: 全骨骨密度, Ct.BMD: 皮質骨骨密度, Tb.BMD: 海綿骨骨密度, Tb.N: 骨梁数, Tb.Th: 骨梁幅, Tb.Sp: 骨梁間隙, Ct.Th: 皮質骨幅, Ct.Po: 皮質骨多孔性, Tt.Ar: 全骨面積, Ct.Ar: 皮質骨面積, Tb.Ar: 骨梁面積

### コメント

閉経に伴う骨構造の改変様式の時間的変化を、骨密度変化には表れない微細な構造特性変化のレベルで明らかにする興味深い試みである。今後は、閉経におけるこれらの骨微細構造変化を、細胞活動や生化学的な調節機構と結びつけて理解していくことが、閉経後骨粗鬆症研究における重要な課題といえる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 金 英寛

# 原発性副甲状腺機能亢進症におけるサイアザイド治療—旧来の薬剤に対する新規の適応

## Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism—A new indication for an old medication?

Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C, Masri-Iraqi H, Gorshtein A, Herzberg D, Shochat T, Shraga-Slutsky I, and Diker-Cohen T

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102 : 1270-1276, 2017

© 2017 Endocrine Society

### ■背景

手術治療のできない原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) の患者において、高カルシウム尿症を管理するための治療はない。サイアザイドは特発性高カルシウム尿症に対して用いられるが、高カルシウム血症の増悪を防ぐため、PHPTでは避けられる。しかしながら、サイアザイドはPHPT患者において安全であることが複数報告されている。そこで本研究では、PHPTにおけるサイアザイドの安全性と有効性を調べるため、3次病院の内分泌科における診療録の後方視的分析を行った。

### ■方法と結果

対象はサイアザイドを処方されたPHPT患者の男性14人および女性58人。それぞれの患者でサイアザイド投与前後における尿中および血中カルシウム値を比較した。データは平均±標準偏差で表した。ヒドロクロロチアジド12.5～50mg/日の治療により、尿中カルシウム ( $427 \pm 174$  mg/日から  $251 \pm 114$  mg/日へ;  $p < 0.001$ ) と副甲状腺ホルモン値 ( $115 \pm 57$  ng/Lから  $74 \pm 36$  ng/L;  $p < 0.001$ ) は有意に低下し、一方、血中カルシウム値は有意な変化を示さなかった ( $10.7 \pm 0.4$  mg/dLから  $10.5 \pm 1.2$  mg/dL;  $p = 0.4$ )。この所見はすべての投与量で一致しており(表), 尿中カルシウムの減少の程度や血中カルシウム値の変化はサイアザイド投与量によって影響を受けなかった。

### ■結論

PHPT患者の高カルシウム尿症を管理するためには、サイアザイドは12.5 mg/日でも有効であり、50 mg/日までは安全で、さらに、副甲状腺ホルモン値の低下という利点もあると思われた。しかし、高カルシウム血症を注意深くモニターする必要があるだろう。

### ■コメント

サイアザイド利尿薬は腎遠位尿細管に発現するNa-Cl共輸送体を阻害することにより、Na再吸収を抑制し利尿作用を発揮する。その際、カルシウムの再吸収を促進し、尿中カルシウムを減少させるため、特発性高カルシウム尿症では尿路結石の予防に用いられる。Rissら(*Clin Endocrinol* 85:196-201, 2016)は、PHPT患者に対するサイアザイド投与は血中カルシウムやPTH値を変化させることなく尿中カルシウム排泄量の減少をもたらしたと報告した。本検討では25 (OH) D  $> 50$  nmol/Lとなるようすべての患者にビタミンD3を投与しており、この結果、Rissらの報告と比較してPTH基礎値が低く、かつサイアザイドに対する良好な反応が得られたのかもしれない。本研究は、サイアザイドの適応に「高カルシウム尿症を伴うPHPT」を追加できる可能性を示している。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

【表】ヒドロクロロチアジド各投与量における生化学データの比較

HCTZ Treatment	Urine Ca (mg/24 h)	Mean Serum Ca (mg/dL)	Max. Serum Ca (mg/dL)	PTH (pg/dL)	Serum P (mg/dL)	Serum Cr (mg/dL)
<b>12.5 mg (n = 37)</b>						
Off	363 ± 160	10.6 ± 0.4	11 ± 0.5	109.4 ± 49	2.9 ± 0.6	0.7 ± 0.2
On	213 ± 105	10.7 ± 0.6	11 ± 0.5	67 ± 29.0	3.8 ± 4.5	0.8 ± 0.2
P Value	<0.001	0.413	0.694	<0.001	0.220	0.308
<b>25 mg (n = 21)</b>						
Off	435 ± 161	10.8 ± 0.4	11.3 ± 0.5	140 ± 74	2.9 ± 0.3	0.7 ± 0.2
On	260 ± 118	10.3 ± 2.1	11.1 ± 0.5	88 ± 39	3.0 ± 0.4	0.8 ± 0.2
P Value	<0.001	0.274	0.314	0.002	0.635	0.033
<b>50 mg (n = 14)</b>						
Off	584 ± 137	10.6 ± 0.4	10.9 ± 0.5	98 ± 39	2.9 ± 0.5	0.7 ± 0.2
On	336 ± 83	10.6 ± 0.5	11.1 ± 0.6	71 ± 43	3.0 ± 0.5	0.7 ± 0.2
P Value	<0.001	0.840	0.110	0.024	0.324	0.138

データは平均±標準偏差で表示した。略語：Ca, calcium; Cr, creatinine; Max., maximum; P, phosphorus

**Keywords** 原発性副甲状腺機能亢進症, 高カルシウム尿症, サイアザイド

[本文目次](#)

# デノスマブ長期治療後の中止が及ぼす影響

## Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy

McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, and Lewiecki EM

*Osteoporosis international* 28 : 1723–1732, 2017

© The Author(s) 2017. This article is published with open access at Springerlink.com

### ■背景

骨粗鬆症は長期間の治療が必要な慢性疾患である。現在、非定型骨折や顎骨壊死のような稀な合併症への関心が高まり、適切な骨粗鬆症治療期間、有効性、安全性についての検討が必要な状況である。本研究の目的は最大8年間のデノスマブ治療中止後の骨粗鬆症治療戦略について検討することである。

### ■方法と結果

デノスマブ使用中中止後1年間観察研究を行った。観察期間中、各症例は担当医の裁量で骨粗鬆症治療を受けた。FREEDOM EXTENSION studyに参加した200例中、138例が4年の延長試験を終了した。そのうち82例が本研究に参加した。平均年齢は68.9歳、閉経後平均18年、89%がCaucasian、6.1%がHispanicであった。

観察期間中65例(79%)が骨粗鬆症治療薬の処方を受けていなかった。「担当医が必要ないと判断した」が23例(35%)と最も多い理由であった。骨粗鬆症治療薬を使用した17例(21%)の多くは担当医にすすめられて使用していた。骨粗鬆症治療薬を用いた17例中、8例が期間中に骨粗鬆症治療薬を中止した。

デノスマブを8年間使用した群では8年目の段階での骨密度(BMD)の平均増加率はbaselineと比べてlumbar spine +16.8%, total hip +6.2%であった。本研究の観察期間中にlumbar spineで6.7%, total hipで6.6%減少し、9年目の段階でBMDはbaselineと比べてlumbar spineで+9.1%, total hipでは-1.0%であった。

8年間デノスマブ継続後1年間骨粗鬆症治療薬を使用しなかった群(N=42)の平均BMD変化率はlumbar spineで-7.4%, total hipで-7.8%であった。一方で観察期間の最後に骨粗鬆症治療薬を用いていた症例の平均BMD変化率はlumbar spineで-2.9%, total hipで-2.2%であった。観察期間中の一部で骨粗鬆症治療薬を用いた症例の平均BMD変化率はlumbar spineで-4.4%, total hipで-6.1%であった。観察期間中、8例(9.8%)に、17骨折を生じた。8例のうち6例は経過観察中に骨粗鬆症薬を使用していなかった。

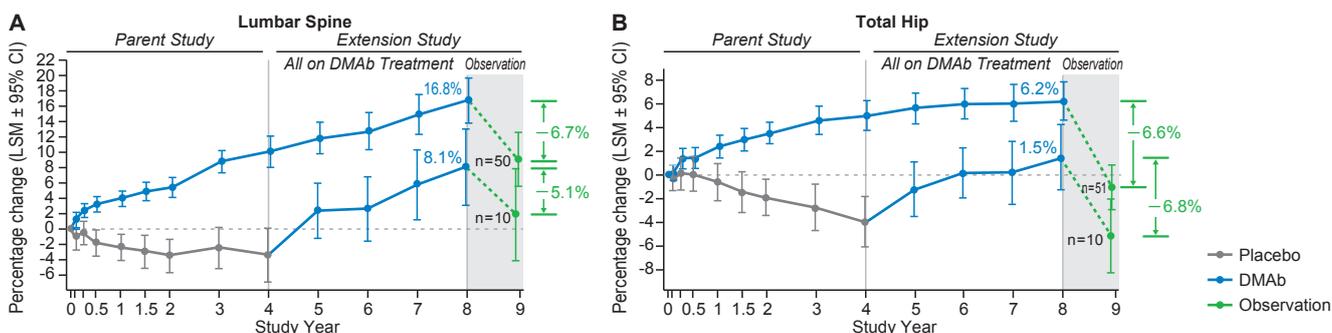
### ■結論

デノスマブは長期投与後であっても中止によりビスホスホネート製剤と比較して早期にBMDが低下する。デノスマブ終了後も骨粗鬆症治療を継続することにより骨量の減少は軽減するため、骨折リスクの高い症例ではデノスマブ終了後も別の骨粗鬆症治療薬を使用することが推奨される。

### ■コメント

デノスマブ継続使用による骨量増加効果は使用開始後10年間継続することが報告されている。一方でデノスマブを中止した後に多発圧迫骨折を生じた例についての報告もなされている。本研究はFREEDOM EXTENSION study後にデノスマブを中止した場合の観察研究であり、デノスマブ終了後に無治療とするか他の薬剤を投与するかといった今後の骨粗鬆症治療の長期戦略をたてる上での参考となる。今後、組織学的な検討も含めデノスマブ投与中止が及ぼす影響についてさらなる検討が必要となる。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科学 大宮 俊宣



【図】 baseline からの lumbar spine と total hip bone の BMD 変化率

8年間デノスマブを継続した群(N=52)とプラセボ4年間使用後デノスマブを4年間継続した群(N=10)の結果。8年目でデノスマブの使用を中止し1年間観察。Baselineから9年目までの推移を表示している。

**Keywords** 骨粗鬆症, デノスマブ, 骨密度

[本文目次](#)

# リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法時の既感染者におけるB型肝炎ウイルス再活性化発生率：日本での多施設、前向き観察研究

## Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan

Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, Handa Y, Hayashi M, Koyama Y, Arie K, Kitaori T, Hagiyaama H, Urushidani Y, Yamasaki T, Ikeno Y, Suzuki T, Omoto A, Sugitani T, Morita S, and Inokuma S

*Annals of the Rheumatic Diseases* 76 : 1051-1056, 2017

© Article author (or their employer) 2017. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

### ■背景及び目的

免疫抑制薬 (ISDs) 投与を受けているリウマチ性疾患 (RD) 患者の重篤な合併症としてB型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が知られているが、その発生率と危険因子については確定していない。そこでRD患者のHBV再活性化率と危険因子について検討することとした。

### ■方法

HBV既感染者について、2年以上にわたって多施設、前向き観察研究を行った。HBV表面抗原陰性・抗HBV表面抗体 (HBsAb) 及び/または抗HBVコア抗体 (HBcAb) 陽性のRD患者でプレドニゾロン5mg/日以上及び/または合成あるいは生物学的ISDsで治療された例を対象とし、HBV DNA定量結果と関連データを定期的に記録した。

### ■結果

関節リウマチ患者959名を含む1,042名の患者のうち、HBV DNAは35例 (1.93/100人年) で検出され、2.1 log copies/mL以上は10例 (0.55/100人年) であった (表)。核酸アナログが投与された7例を含め再活性化を

示した患者はいずれも明らかな肝炎を発症しなかった。HBsAb低力価と加齢は、HBV再活性化の危険因子であると思われた (図) が、HBsAb陽性でHBcAb陰性であった3名で再活性化がみられた。ISDsの中では、再活性化のリスクはメトトレキサートで低くプレドニゾロンで高かった (図)。ISD開始から再活性化までの期間は比較的長かった (3～182ヵ月、中央値66ヵ月)。

### ■結論

ISD使用時の既感染RD患者におけるHBV再活性化率は1.93/100人年であった。再活性化した患者において明らかな肝炎は観察されなかった。

### ■コメント

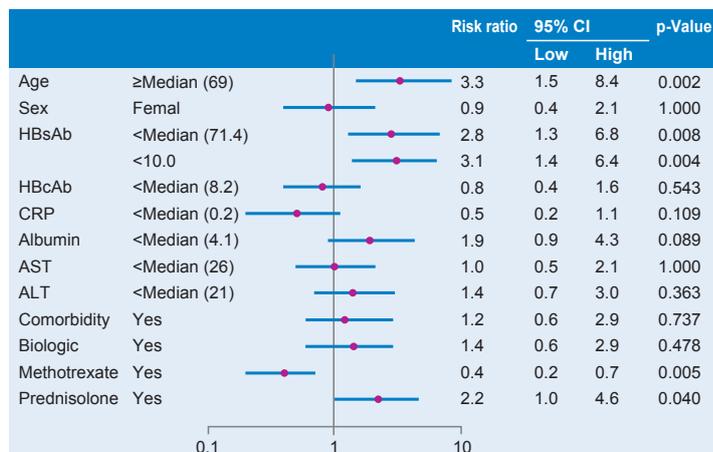
日本人のおよそ4人に1人がHBVの感染歴を有すると推測されている。一方、リウマチ性疾患に対して生物学的製剤をはじめ多数の免疫抑制薬が上市されているとともにステロイドも使用されることから、日本人における本調査は臨床的に意義があると言える。

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】 関節リウマチおよび他のリウマチ疾患患者における1年目と2年目でのHBV再活性化率

Group	Year of observation	Cases (n)	Sample size (person-years)	Incidence (/100 person-years)	Use of NAA
Reactivated cases					
RA	First	22	959	2.29	3
	Second	10	740	1.35	3
Other RDs	First	3	83	3.61	0
	Second	0	33	0	1
Total		35	1815	1.93	7
Cases with HBV DNA ≥2.1 log copies/mL					
RA	First	4	959	0.42	2
	Second	4	755	0.5	3
Other RDs	First	2	83	2.41	0
	Second	0	34	0	1
Total	First	10	1831	0.55	6
	Second				

HBV, B型肝炎ウイルス; NAA, 核酸アナログ; RA, 関節リウマチ; RDs, リウマチ性疾患



【図】 B型肝炎ウイルス再活性化に関する臨床指標のリスク比

フォレストプロットは、HBV再活性化に関する単変量ポアソン回帰分析によって計算された臨床パラメータのリスク比と95%CIを示す。ALT, アラントランスアミナーゼ; AST, アスパラギン酸トランスアミナーゼ; CRP, C反応性蛋白; HBcAb, B型肝炎ウイルスコア抗体; HBsAb, B型肝炎ウイルス表面抗体

### Keywords

B型肝炎ウイルス再活性化, 免疫抑制療法, リウマチ性疾患, 核酸アナログ

本文目次

# 関節リウマチ患者のTNF阻害剤治療と心筋梗塞の発生率と重症度の関連

## Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis.

Low AS, Symmons DPM, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, Dixon WG, and Hyrich KL

*Annals of the Rheumatic Diseases* 76 : 654-660, 2017

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

### ■ 背景・目的

関節リウマチ (RA) 患者は非RA患者に比較して心筋梗塞 (MI) のリスクが高く、炎症によりそのリスクは増加する。TNF阻害薬 (TNFi) はMIのリスクと重症度に影響を及ぼす可能性がある。TNFi投与例におけるMIのリスクと重症度について合成抗リウマチ薬 (sDMARD) 投与例と比較することとした。

### ■ 方法

2001～2009年の間にthe British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritisに登録されたRA患者でTNFi (エタネルセプト, インフリキシマブ, アダリムマブ) を開始した例とsDMARD投与を受けている生物学的製剤ナীবの例を対象とした。すべての患者は医師および患者アンケートと全国の死亡登録との連携により経過観察された。さらに、すべての患者は全国のMI入院登録であるMyocardial Ischaemia National Audit Projectとリンクさせた。初回のMIのリスクはCOX回帰を用いてコホート間で比較し、傾向スコア十分位 (PD) で補正した。MIの表現型と重症度は記述統計学を用いて比較した。MI後6ヵ月での死亡率は、ロジスティック回帰を用いて比較した。

### ■ 結果

初回のMIが確認された252例について解析した。sDMARD投与3,058例中58例, TNFi投与11,200例中194例 (追跡期間中央値はそれぞれ3.5年/人, 5.3年/人) であった。sDMARDを対照としたTNFi治療によるMIの傾向スコア補正ハザード比は0.61 (95% CI 0.41～0.89) であった。両治療群間でのMIの重症度や死亡率に関する統計学的有意差は認められなかった。

### ■ 結論

TNFi加療を受けているRA患者は、中程度の期間においてsDMARD加療を受けている患者に比べてMIのリスクが減少した。これは、アテローム性動脈硬化の過程あるいはより良い疾患全体のコントロールに対するTNFiの直接的作用に起因しているかもしれない。

### ■ コメント

RA患者における心筋梗塞のリスクが、通常の合成抗リウマチ薬よりTNF阻害薬の使用により減少することが再確認されたことになり、元々心筋梗塞のリスクを有するRA患者に対して積極的なTNF阻害薬の使用が望まれる。

東成病院整形外科 野中 藤吾

【表1】 sDMARDとTNFiコホート間での心筋梗塞リスクの比較

	sDMARD; n=3058	TNFi; n=11 200
Median duration of follow-up per patient, years (IQR)	3.5 (1.8, 4.9)	5.3 (3.6, 6.4)
Total person-years of exposure, pyrs	10 337	55 636
Primary drug exposure model: on-TNFi+90 days		
Number of verified first MIs	58	194
Crude incidence rate of verified first MI per 10 000 pyrs (95% CI)	56 (43 to 73)	35 (30 to 40)
Unadjusted HR (95% CI)	Referent	0.78 (0.58 to 1.05)
HR adjusted for age and gender (95% CI)		1.19 (0.89 to 1.59)
HR after adjusting for PD* (95% CI)		0.61 (0.41 to 0.89)
Sensitivity analyses		
In subjects ever exposed to TNFi; PD-adjusted HR (95% CI)		0.67 (0.46 to 0.96)
Trimming the PD at 5%; PD-adjusted HR (95% CI)		0.56 (0.34 to 0.93)

傾向スコア (PD) の十分位。PDには以下の項目を含む。年齢、性、DAS28、罹病期間、HAQスコア、研究登録前に4種類以上のsDMARDを使用していたかどうか (yes/no)、2004年6月30日以前あるいは以降に登録されたかどうか、高血圧、糖尿病、慢性肺疾患、喫煙 (ever/never)、抗血小板薬使用、NSAID/COX-2阻害薬使用、グルココルチコイド使用、スタチン使用。COX: シクロオキシゲナーゼ阻害薬、DAS28: 28関節疾患活動性、MI: 心筋梗塞、NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬、sDMARD: 合成抗リウマチ薬、TNFi: TNF $\alpha$ 阻害薬。

【表2】 sDMARDとTNFiコホート間での心筋梗塞重症度の比較

Number of verified first MIs with additional MINAP data	Group 1 (sDMARD), n=35	Group 2 (on TNFi at the time of or within 90 days prior to MI), n=108	Group 3 (exposure to TNFi more than 90 days prior to MI), n=55	p Value
Proportion of patients with STEMI, n (%)	16 (46)	53 (49)	27 (49)	0.32
Cardiac arrest, n (%)	3 (9)	5 (5)	5 (9)	0.48
Median peak CK, IU/L (IQR)	290 (172, 1598)	691 (150, 1293)	286 (125, 660)	0.19
Median peak troponin I, $\mu$ g/L (IQR)	5.0 (1.3, 7.2)	7.4 (1.1, 22.8)	7.6 (1.5, 29.0)	0.46
Median peak troponin T, $\mu$ g/L (IQR)	0.7 (0.3, 2.3)	0.9 (0.2, 2.3)	0.8 (0.2, 2.1)	0.95
Median length of hospital stay, days (IQR)	6 (5, 9)	6 (4, 8)	6 (4, 11)	0.46

CK: クレアチンキナーゼ; MI: 心筋梗塞; MINAP: Myocardial Ischaemia National Audit Project; sDMARD: 合成抗リウマチ薬; STEMI: ST上昇心筋梗塞; TNFi: TNF $\alpha$ 阻害薬

**Keywords** 関節リウマチ, TNF阻害薬, 心筋梗塞, 合成抗リウマチ薬, 動脈硬化

[本文目次](#)

## 女性における長期間の食生活の質と関節リウマチ発症リスク

## Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women

Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, and Lu B

Annals of the Rheumatic Diseases. Published online First: January 30, 2017

doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210431

© Article author (or their employer) 2017. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (&amp; EULAR) under licence.

## ■ 目的

女性において、代替健康食指数 (2010 Alternative Healthy Eating Index) を用いて評価された長期間の食生活の質と関節リウマチ (RA) 発症リスクとの関連を評価することを目的とした。

## ■ 方法

調査開始時に RA やその他の膠原病に罹患していない Nurses' Health Study に属する 30 ~ 55 歳の女性 76,597 人と Nurses' Health Study II に属する 25 ~ 42 歳の女性 93,392 人を前向きに調査した。生活様式、環境暴露ならびに身体計測値についての情報を調査開始時と以降 2 年おきに収集した。両コホートともに累積追跡調査率は 90% 以上であった。主要評価項目は血清反応陽性と陰性の二つの疾病サブタイプに属する RA 発症とした。

## ■ 結果

3,678,104 観察人年あたり 1,007 人の RA 発症が確認された。多変量補正モデルの結果、長期にわたる健康的な食事パターンの遵守により軽度 RA 発症リスクは減少した。診断時の年齢による交互作用の影響を評価するため、年齢により層別化を行った。55 歳以下の女性において、より良質な食事は RA 発症リスクの低下に関与した (HR<sub>Q4 vs Q1</sub>: 0.67; 95% CI 0.51 ~ 0.88; p trend: 0.002)。しかし、55 歳を越す女性において有意な関連は見いだせなかった。(p interaction: 0.005)。血清反応に基づく層別化では、55 歳以下の年齢層における逆相関が血清反応陽性 RA において最も顕著であった (HR<sub>Q4 vs Q1</sub>: 0.60; 95% CI 0.42 ~ 0.86; p trend: 0.003)。

【表】 55 歳前後の年齢により層別化した Health Study (NHS, 1984 ~ 2012) と NHS II (1991 ~ 2013) に基づく AHEI-2010 score の四分位における RA 発症リスクの統合ハザード比 (95% CI)

	AHEI score, quartile				p for trend*
	Q1	Q2	Q3	Q4	
<b>Age ≤55 years</b>					
<b>All RA</b>					
Case/person-years	136/558 968	125/535 171	99/513 734	84/485 162	
Age-adjusted model 1	1.00	0.90 (0.70 to 1.15)	0.76 (0.58 to 0.98)	0.68 (0.52 to 0.89)	0.003
Multivariable model 2 (main)†	1.00	0.89 (0.69 to 1.14)	0.75 (0.57 to 0.97)	0.67 (0.51 to 0.88)	0.002
Multivariable model 3‡	1.00	0.90 (0.70 to 1.15)	0.76 (0.59 to 1.00)	0.71 (0.54 to 0.94)	0.009
<b>Seropositive RA</b>					
Case/person-years	87/548 349	83/525 054	70/503 397	47/476 102	
Age-adjusted model 1	1.00	0.95 (0.70 to 1.29)	0.81 (0.58 to 1.11)	0.63 (0.44 to 0.89)	0.005
Multivariable model 2 (main)†	1.00	0.93 (0.68 to 1.27)	0.78 (0.57 to 1.09)	0.60 (0.42 to 0.86)	0.003
Multivariable model 3‡	1.00	0.95 (0.69 to 1.28)	0.81 (0.58 to 1.12)	0.65 (0.45 to 0.92)	0.011
<b>Seronegative RA</b>					
Case/person-years	49/556 795	42/533 240	29/511 879	37/483 609	
Age-adjusted model 1	1.00	0.80 (0.52 to 1.23)	0.67 (0.43 to 1.05)	0.77 (0.50 to 1.18)	0.18
Multivariable model 2 (main)†	1.00	0.81 (0.52 to 1.24)	0.68 (0.43 to 1.07)	0.79 (0.51 to 1.24)	0.26
Multivariable model 3‡	1.00	0.81 (0.52 to 1.24)	0.69 (0.44 to 1.09)	0.83 (0.53 to 1.29)	0.34
<b>Age &gt;55 years</b>					
<b>All RA</b>					
Case/person-years	116/365 249	136/390 708	156/412 404	154/440 769	
Age-adjusted model 1	1.00	1.08 (0.85 to 1.37)	1.10 (0.87 to 1.40)	1.11 (0.87 to 1.41)	0.39
Multivariable model 2 (main)†	1.00	1.08 (0.85 to 1.37)	1.10 (0.86 to 1.40)	1.10 (0.86 to 1.41)	0.45
Multivariable model 3‡	1.00	1.08 (0.85 to 1.37)	1.10 (0.87 to 1.41)	1.11 (0.87 to 1.42)	0.40
<b>Seropositive RA</b>					
Case/person-years	68/363 288	78/388 184	90/409 690	101/438 302	
Age-adjusted model 1	1.00	1.04 (0.76 to 1.42)	1.13 (0.83 to 1.54)	1.19 (0.88 to 1.62)	0.21
Multivariable model 2 (main)†	1.00	1.06 (0.77 to 1.45)	1.17 (0.85 to 1.59)	1.22 (0.89 to 1.68)	0.17
Multivariable model 3‡	1.00	1.06 (0.77 to 1.45)	1.17 (0.85 to 1.60)	1.23 (0.90 to 1.69)	0.16
<b>Seronegative RA</b>					
Case/person-years	48/364 396	58/389 885	66/411 265	53/439 561	
Age-adjusted model 1	1.00	1.13 (0.78 to 1.64)	1.07 (0.73 to 1.56)	0.99 (0.67 to 1.45)	0.87
Multivariable model 1 (main)†	1.00	1.09 (0.75 to 1.58)	1.01 (0.69 to 1.48)	0.91 (0.62 to 1.36)	0.57
Multivariable model 2‡	1.00	1.09 (0.75 to 1.58)	1.02 (0.69 to 1.49)	0.93 (0.63 to 1.39)	0.66

ハザード比は時間依存型 Cox 比例ハザードモデルによって算出した。傾向検定の p\* は AHEI score の各々のカテゴリーの中央値を連続変数として処理することによる線形傾向の検定によって算出した。† 年齢、コホート、喫煙歴 (非喫煙、過去の喫煙、現在一日あたり 1 ~ 14 本、一日 15 本以上)、初潮年齢 (<12, 12, >12)、出産歴と授乳歴 (未経産、経産/授乳歴なし、経産/1 ~ 12 ヶ月の授乳歴、経産/12 ヶ月を越す授乳歴)、ホルモン製剤の使用歴 (閉経前、閉経後で非使用、現在および過去に使用歴あり) ならびに総エネルギー (5 分位) による調整。‡ BMI による追加調整 (<20, 20 ~ 22.9, 23 ~ 24.9, 25 ~ 29.9, ≥30 kg/m<sup>2</sup>)。AHEI-2010, 2010 Alternative Healthy Eating Index; BMI, 体格指数; RA, 関節リウマチ。

## ■ 結論

健康的な食生活は 55 歳以下で、特に血清反応陽性の RA 発症リスクの低減に関係した。

## ■ コメント ■

AHEI-2010 は、慢性疾患の発症リスクを見定める 11 の食品ならびに栄養素について構成された近年の Dietary Guidelines for Americans に基づく dietary quality score である。今回の二つの大規模コホート研究の結果からは、ガイドラインに示される慢性疾患予防のための健康的な食生活の遵守が、特に 55 歳以下で発症する血清反応陽性 RA 発症リスクの軽減に寄与す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 森 成志

# 乾癬性関節炎および乾癬患者における骨折のリスク：集団ベース研究

## The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study

Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, Love TJ, and Gelfand JM

*Annals of the Rheumatic Diseases* 76 : 882-885, 2017

© Article author (or their employer) 2017. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

### ■ 目的

乾癬および乾癬性関節炎 (PsA) 患者における骨折および骨粗鬆症のリスクを一般人口ならびに関節リウマチ (RA) 患者と比較検討することを目的とした。

### ■ 方法

1994～2014年のデータを使用して、イギリスのHealth Improvement Networkにおける集団ベースのコホート研究を実施した。PsAまたは乾癬を有する18～89歳の患者と比較のためにRAおよび一般集団から最大5人のマッチさせた対照を用いた。重症の乾癬は、乾癬を有し光線療法または全身薬物療法が施行されている患者と定義した。骨折 (全骨折、大腿骨近位部骨折、椎体骨折) の発生率と調整後のハザード比 (aHR) を算出した。

### ■ 結果

PsA (n=9,788)、乾癬 (n=158,323)、および対照 (n=821,834) を同定した。PsA患者は全骨折のリスクがaHR 1.26 (1.06～1.27) と亢進していた。軽症の乾癬患者は全骨折、椎体骨折、および大腿骨近位部骨折のリスクが亢進していた：aHR1.07 (1.05～1.10)、1.17 (1.03～1.33)、1.13 (1.04～1.22)。重症の乾癬患者は全骨折および椎体骨折のリスクが有意に亢進していた：aHR1.26 (1.15～1.39) および2.23 (1.54～3.22) (表)。

### ■ 結論

PsAおよび乾癬は骨折のリスクの亢進と関連していた。

【表】骨折発生のHRs

	Number of events	Incidence*	Unadjusted		Age/sex adjusted		Fully adjusted†	
			HR	CI	HR	CI	HR	CI
<b>All fractures</b>								
Controls	49 168	92.18	REF		REF		REF	
PsA	575	99.23	1.09	1.00 to 1.18	1.14	1.05 to 1.24	1.16	1.06 to 1.27
Mild psoriasis	8470	92.38	1.01	0.98 to 1.03	1.09	1.07 to 1.12	1.07	1.05 to 1.10
Severe psoriasis	537	119.91	1.33	1.22 to 1.45	1.42	1.30 to 1.55	1.26	1.15 to 1.39
RA	3460	148.44	1.63	1.57 to 1.68	1.32	1.28 to 1.37	1.23	1.18 to 1.28
<b>Hip fracture</b>								
Controls	5930	10.71	REF		REF		REF	
PsA	54	8.97	0.86	0.66 to 1.12	1.27	0.97 to 1.66	1.17	0.86 to 1.59
Mild psoriasis	930	9.78	0.92	0.86 to 0.99	1.16	1.08 to 1.24	1.13	1.04 to 1.22
Severe psoriasis	55	11.77	1.17	0.90 to 1.53	1.69	1.29 to 2.20	1.21	0.88 to 1.66
RA	730	29.81	2.85	2.64 to 3.08	1.77	1.64 to 1.91	1.55	1.40 to 1.72
<b>Vertebral fracture</b>								
Controls	2009	3.62	REF		REF		REF	
PsA	20	3.32	0.94	0.60 to 1.46	1.06	0.69 to 1.65	1.07	0.66 to 1.72
Mild psoriasis	371	3.89	1.09	0.97 to 1.21	1.24	1.11 to 1.39	1.17	1.03 to 1.33
Severe psoriasis	32	6.85	2.02	1.42 to 2.87	2.35	1.66 to 3.33	2.23	1.54 to 3.22
RA	209	8.48	2.40	2.08 to 2.76	1.70	1.48 to 1.96	1.53	1.30 to 1.80

各結果の完全に調整されたモデルは、意図的な選択過程を経てわずかに異なっていた。各モデルに含まれる変数は、下記のように指定した。  
\* 10000人年あたりの発生率、†すべての骨折モデルは、年齢、性、癌、心房細動、CKD、糖尿病、COPD、肝疾患、脳卒中、痴呆、SSRI使用、TCA使用、抗てんかん薬使用、PPI使用、経口ステロイド、ホルモン治療、シクロスポリン、禁煙とBMIカテゴリーについて調整した。

‡大腿骨近位部骨折モデルは、年齢、性、癌、心房細動、CKD、CVD、糖尿病、COPD、脳卒中、痴呆、SSRI使用、TCA使用、抗てんかん薬使用、経口ステロイド、ホルモン治療、シクロスポリン、喫煙およびBMIカテゴリーについて調整した。

§椎体骨折モデルは、年齢、性、心房細動、糖尿病、COPD、脳卒中、SSRI使用、TCA使用、PPI使用、経口ステロイド、喫煙およびカテゴリー BMIについて調整した。BMI、体格指数；CKD、慢性腎臓病；COPD、慢性閉塞性肺疾患；CVD、心血管系疾患；PPI、プロトンポンプ阻害薬；PsA、乾癬性関節炎；RA、関節リウマチ；SSRI、選択的セロトニン再取り込み阻害剤；TCA、三環系抗うつ薬。

### ■ コメント

関節リウマチでは骨折リスクが亢進することが明らかとなっていたが、乾癬性関節炎および乾癬の患者においても骨折リスクが亢進していることが判明した。椎体骨折は軸性脊椎炎で強直があるとリスクは増加し、さらにステロイドが使用されることも骨折リスク増加の要因になると思われる。乾癬性関節炎と乾癬に対する分子標的治療が広がることで骨折リスクを減少させることができるか否かが注目される。今後は、これら疾患の患者に対しても、関節リウマチと同様に骨折予防を目指した介入を考慮するべきであると考えられる。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

# アバタセプト投与中の関節リウマチ患者における手術の安全性: French Orenzia in Rheumatoid Arthritis registryからのデータ

## Safety of surgery in patients with rheumatoid arthritis treated by abatacept: data from the French Orenzia in Rheumatoid Arthritis Registry

Latourte A, Gottenberg J-E, Luxembourger C, Pane I, Claudepierre P, Richette P, Lafforgue P, Combe B, Cantagrel A, Sibilia J, Flipo R-M, Gaudin P, Vittecoq O, Schaeverbeke T, Dougados M, Sellam J, Ravaud P, Mariette X, and Seror R

*Rheumatology (Oxford)* 56 : 629-637, 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology. All rights reserved.

### 目的

アバタセプト (ABA) で治療中の関節リウマチ (RA) 患者の術後合併症の頻度と危険因子について検討する。

### 方法

実臨床でRAに対してABA投与中の1,012名の患者をオレンシアRAレジストリーに新規登録した。術後合併症の頻度を評価するため、手術を施行された患者のデータを再調査した。合併症に関連する因子を同定するために、合併症の有無で患者と手術の特徴を比較した。

### 結果

263件の手術 (176件 [66.9%] の整形外科手術を含む) を受けた205例 (20.3%) の患者を特定した。19件 (7.2%) の手術、19名 (9.3%) の患者で合併症を伴い、7件の創傷遷延治療 (手術の2.7%) と6件の手術部位感染症 (手術の2.3%) が含まれていた。ABA最終投与と手術までの期間の中央値は、5.9週 (0.3 ~ 12.0週) で、合併症の有無で有意差はなかった (表1)。ステロイド1日投薬量の中央値は合併症ありの群でより高かった [10.0 (6.25 ~ 15.0) 対 6.0 (5.0 ~ 10.0) mg/日,  $P = 0.042$ ] (表1)。多変量解析では、ABA治療の継続期間が術後合併症と有意に関連していた [補正オッズ比 (aOR) = 0.94 (95%CI : 0.89, 0.99)] (表2)。また、整形外科手術は他の種類の手術に比し術後合併症が多かった [aOR = 4.45 (95%CI : 1.01, 20.2)] (表2)。

### 結論

ABAで治療中のRA患者において、手術合併症の発症率は7.2%と低かったが、整形外科手術とABAがより直近に開始された場合に発生率が高かった。ABA最終投与と手術までの期間の中央値は短く、術後合併症発症率に影響しなかった。

【表1】術後合併症の有無別にみた手術の特徴

Characteristic	n <sup>a</sup>	Without complication n = 244	n <sup>a</sup>	With complication n = 19	P-value
Duration of ABA treatment, median (IQR), months	244	15.5 (8.0-26.0)	19	9.0 (2.0-19.0)	0.0079
Time between surgery and last ABA infusion, median (IQR), weeks	188	5.6 (3.6-8.0)	19	5.1 (2.7-7.3)	0.41
Discontinuation of ABA after surgery, % of patients	263	9.0	19	15.8	0.40
DAS28 before surgery, median (IQR) Ongoing treatments	184	3.39 (2.71-4.21)	12	3.86 (3.13-4.55)	0.18
Corticosteroids, %	225	65.8	17	70.6	0.80
Corticosteroids dosage, median (IQR), mg/day	148	6.0 (5.0-10.0)	12	10.0 (6.25-15.0)	0.042
DMARDs, %	225	70.6	17	78.9	0.60
MTX, %	225	60.0	17	64.7	0.80
MTX dosage, median (IQR), mg/week	135	15.0 (10.0-20.0)	11	15.0 (10.0-17.5)	0.77
Type of surgery					
RA-related surgery, %	244	40.2	19	57.9	0.15
Orthopaedic surgery, %	244	64.3	19	89.5	0.02
Upper limb surgery, %	244	22.1	19	10.5	0.38
Hand/wrist surgery, %	244	15.6	19	5.3	0.32
Lower limb surgery, %	244	37.7	19	63.2	0.049
Foot/ankle surgery, %	244	17.2	19	36.8	0.059
Spine surgery, %	244	5.7	19	5.3	1
Total joint replacement, %	244	20.1	19	26.3	0.56
Total hip replacement, %	244	6.1	19	5.3	1
Total knee replacement, %	244	8.2	19	10.5	0.67
Abdominal surgery, %	244	12.7	19	0.0	0.14
Other surgery, %	263	22.1	19	10.5	0.38

a: 利用可能なデータ数

【表2】アバタセプト投与中のRA患者の術後合併症に関連する因子についての多変量解析

Variable	OR (95% CI)	P-value
Duration of ABA treatment, months	0.94 (0.89, 0.99)	0.03
Corticosteroids dosage, mg/day	1.02 (0.95, 1.09)	0.58
Orthopaedic surgery	4.45 (1.01, 20.2)	0.049

OR: オッズ比

### コメント

他の生物学的製剤に比しABAは術後合併症が少ないことが示されたが、整形外科手術、特に足と足関節手術時の創傷遷延治療には注意が必要である。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

# 発生期の骨形成過程における骨内血管内皮細胞の分化は細胞-細胞外マトリックスシグナルにより決定される

## Cell-matrix signals specify bone endothelial cells during developmental osteogenesis

Langen UH, Pitulescu ME, Kim JM, Enriquez-Gasca R, Sivaraj KK, Kusumbe AP, Singh A, Di Russo J, Bixel MG, Zhou B, Sorokin L, Vaquerizas JM, and Adams RH

*Nature cell biology* 19 : 189-201, 2017

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

### 背景・目的

血管新生は様々な組織の発生や機能維持において重要な役割を担う。近年、CD31およびEndomucin (Emcn)を高発現する血管内皮細胞 (CD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>)が増殖因子を分泌することにより生後の骨形成を促進すること、さらに加齢による血管内皮細胞の減少と機能低下が骨量低下に関与していることが報告されている(本誌Vol54参照)。しかしながら、胎生期におけるCD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞の役割は不明である。本研究では胎生期の骨発達過程におけるCD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞の関与とその分子メカニズムについて検討を行った。

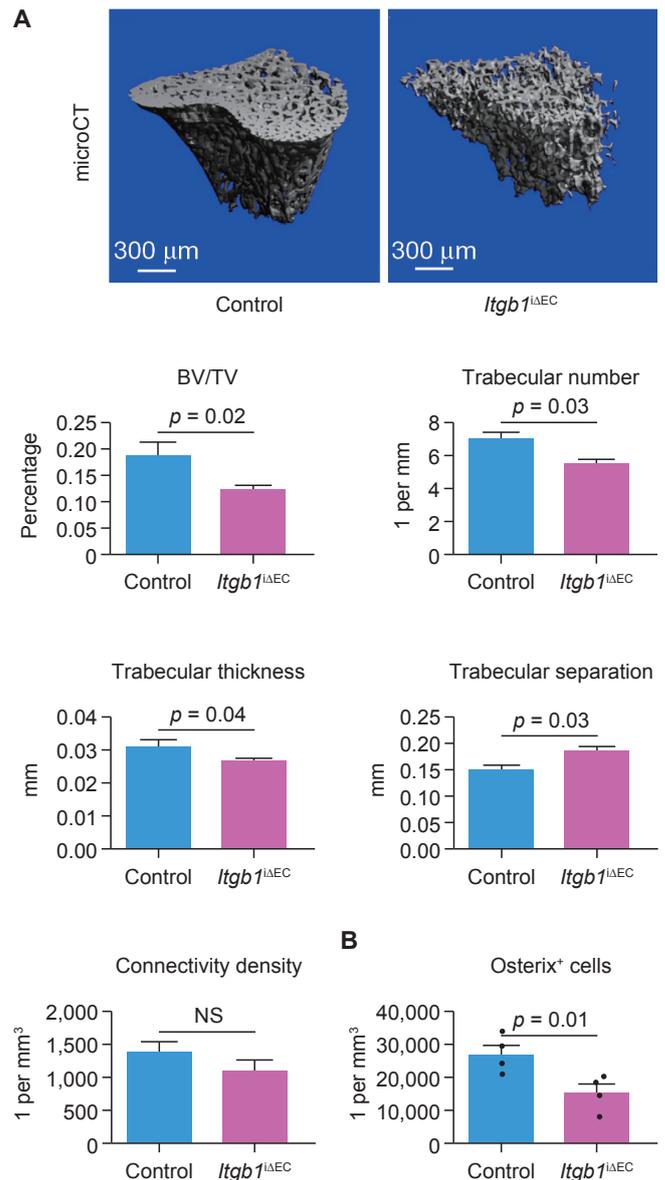
### 方法、結果

1. 胎生期16.5日齢の長管骨からCD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞を回収し、フローサイトメトリーを用いてCD31およびEmcnの発現により細胞を分類した。その結果、CD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞には従来報告されているH型に加えて新規のE型の2つのポピュレーションが存在することが明らかとなった。E型血管内皮細胞は胎生期16.5日齢で最もその割合が多く58.2%であったが、生後21日齢では2.5%に減少していた。

2. H型、E型およびCD31, またEmcnの発現が低いL型血管内皮細胞からRNAをそれぞれ回収しRNA-seq法による遺伝子発現プロファイリングを行った。その結果E型血管内皮細胞のマーカー遺伝子としてApelin遺伝子 (*Apln*) およびCaveolin1遺伝子を同定した。

3. *Apln*-CreERマウスとGFPレポーターマウスを用いて、E型血管内皮細胞をGFPで標識する細胞系譜解析を行った。その結果、胎生16.5日齢ではGFP陽性の血管内皮細胞の75.4%をE型が占めた。興味深いことに生後7日齢ではE型は51.7%に減少する一方で、H型が38.3%, L型は1.1%に減少していたことから、H型とL型はE型から分化することが示唆された。

4. 免疫組織学的検討の結果、Caveolin1陽性のE型血管内皮細胞は、H型およびL型血管内皮細胞に比較してOsterix陽性骨芽細胞に近接していることが明らかとなった。



【図】血管内皮細胞特異的にインテグリンβ1を欠損させたマウス (*Itgb1*<sup>ΔEC</sup>マウス)における骨形成の低下

*Itgb1*<sup>ΔEC</sup>マウスではコントロールマウス(Control)に比較して骨量、骨梁数、骨梁幅、骨梁間隔が有意に減少していた(図A)。また、Osterix陽性細胞数の減少も認められた(図B)

## ■コメント■

本研究により骨形成を支持する新しい血管内皮細胞としてE型血管内皮細胞が明らかとなった。バイオインフォマティクスとマウスジェネティクスを駆使した解析により、血管による骨形成の新しいメカニズムを解明した点は素晴らしい。しかし、インテグリン $\beta$ 1はE型にもH型にも発現していること、またインテグリンには多くのサブタイプが存在することを考慮すると、E型とH型の機能的役割の違いはインテグリン $\beta$ 1だけでは説明が困難である。今後は、インテグリンの下流シグナルの検討、肥大化軟骨細胞における血管新生など多角的な視点から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

5. E型血管内皮細胞はH型、L型に比較してBMP4およびBMP6の発現が高かった。そこで、C3H10T1/2細胞をE型、H型あるいはL型血管内皮細胞と共培養し、骨芽細胞分化誘導能を比較検討した。その結果、E型血管内皮細胞が最も強力にRunx2、OsterixおよびOsteocalcinなどの骨芽細胞分化マーカーの発現を増加させることが明らかとなった。

6. E型、H型およびL型血管内皮細胞より得られたRNA-seqデータを用いてパスウェイ解析を行った結果、E型とH型はL型に比較してFocal Adhesion、細胞外マトリックス、細胞接着因子、基底膜など、細胞と細胞外マトリックスの相互作用に関与する遺伝子が高発現していることが判明した。

7. *Cdh5*-CreERT2マウスとインテグリン $\beta$ 1遺伝子floxedマウスを交配し、タモキシフェン誘導性に血管内皮細胞特異的にインテグリン $\beta$ 1を欠損させたマウス(*Itgbl*<sup>i $\Delta$ EC</sup>マウス)を作製した。胎生期における*Itgbl*遺伝子の不活化は致死性であったため、生後10日齢でタモキシフェンを投与し生後21日例における骨の表現型を解析した。その結果、*Itgbl*<sup>i $\Delta$ EC</sup>マウスでは骨端での小柱状の血管構造の短縮と乱れが認められ、CD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞の増殖も減少していた。

8. *Itgbl*<sup>i $\Delta$ EC</sup>マウスではコントロールマウスに比較して骨量、骨梁幅、骨梁数の減少、骨梁間隔の増加、Osterix陽性細胞数およびオステオカルシンの発現が低下していた(図参照)。この結果に一致して、*Itgbl*<sup>i $\Delta$ EC</sup>マウスのCD31<sup>hi</sup>Emcn<sup>hi</sup>血管内皮細胞では、*Pdgfa*や*Tgfb3*といった骨形成促進因子の遺伝子が減少しているのみならず、血管内皮細胞の増殖も低下していた。

9. *Apln*-CreERマウスを用いてインテグリン $\beta$ 1を欠損させたマウス*Itgbl*<sup>i $\Delta$ Apln</sup>においても、H型血管の減少とOsterix陽性骨芽細胞数の減少、長管骨の短縮が見られた。

10. インテグリン $\beta$ 1と結合する細胞外マトリックスを欠損するマウスの骨血管構造を検討した。その結果、血管内皮細胞特異的にLaminin subunit alpha-5(*Lama5*)遺伝子欠損マウスでは骨量は正常であったが、Osterix陽性骨芽細胞数の減少と大腿骨長の短縮を認めた。

## ■結論

胎生期の骨形成を支持する新たな骨内血管のサブタイプとしてE型血管内皮細胞が明らかとなった。さらに、E型血管内皮細胞による骨形成促進作用には血管内皮細胞が発現するインテグリン $\beta$ 1と細胞外マトリックスによる相互シグナルが重要であることが明らかとなった。

# Dickkopf-1 は直接またはニッチを介して間接的に造血再構築を促進する

## Dickkopf-1 promotes hematopoietic regeneration via direct and niche-mediated mechanisms

Himburg HA, Doan PL, Quarmyne M, Yan X, Sasine J, Zhao L, Hancock GV, Kan J, Pohl KA, Tran E, Chao NJ, Harris JR, and Chute JP

*Nature Medicine* 23 : 91-99, 2017

© 2017 Nature America, Inc., part of Springer Nature. All rights reserved.

### 背景

癌治療などで放射線照射を行うと、骨髄の機能が低下し血球細胞の減少が起こる（骨髄抑制）が、その後増加する。骨髄抑制状態からの回復における骨芽細胞系列の細胞の機能はよくわかっていない。

これまで、数々の研究により骨髄ニッチ細胞の定常状態における機能が明らかにされた。近年、ストレス下でのニッチ細胞の機能に関する知見も得られてきたが、間葉系細胞の寄与に関しては不明な点が多い。著者らは *Osx* を発現する骨髄中の間葉系細胞の骨髄抑制状態からの回復における機能に着目した。

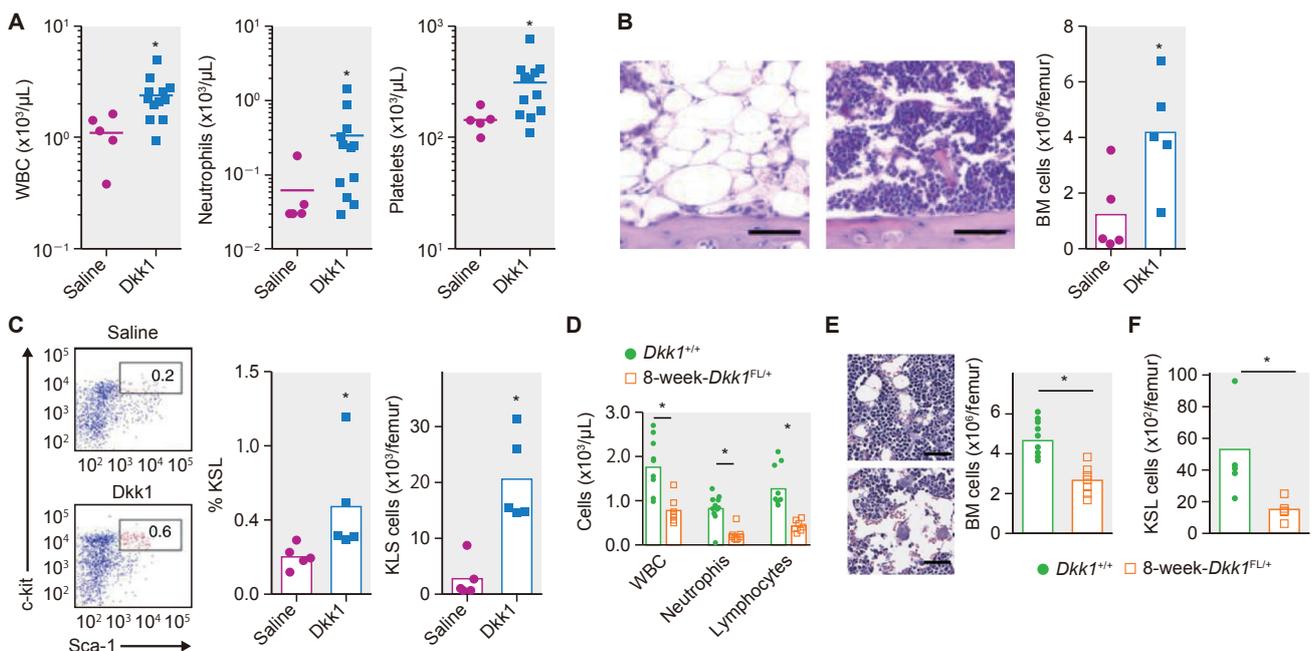
### 方法と結果

*Osx* 陽性細胞が血球細胞の回復に影響しうかを確認するために、*Osx* 陽性細胞特異的にアポトーシス促進因子 *Bax* と *Bak1* を欠損するマウスを作出した。このマウスの *Osx* 陽性細胞は放射線抵抗性を獲得し、放射線照射

後も高い割合で *Osx* 陽性細胞が骨髄中に残存していた。このマウスにおいては、造血系幹細胞、白血球、好中球、リンパ球などの血球細胞数が多かった。*Bak1/Bax* 欠損 *Osx* 骨髄細胞は *Wnt* 阻害因子である *Dkk1* を高発現していたため、著者らは *Dkk1* が血球細胞の回復に寄与すると仮定した。

放射線照射後の造血系幹細胞に *Dkk1* を添加して培養したところ増殖能が上昇した。マウスに放射線照射後 *Dkk1* を投与すると骨髄細胞の回復が促進され、生存率の改善を認めた（図）。逆に、*Dkk1* が阻害されたり、*Osx* 発現骨髄細胞特異的に *Dkk1* を欠損するマウスでは血球数の低下と生存率の低下が見られた（図）。以上より、*Osx* 発現骨髄細胞が発現する *Dkk1* が骨髄抑制状態からの回復に重要であることが示された。

*Dkk1* による血球細胞の回復促進メカニズムの検討により、活性酸素種 (ROS) 上昇の抑制と細胞老化の指標で



【図】A: *Dkk1* 投与により末梢血中の白血球数、好中球数、血小板数が増加した。B: *Dkk1* 投与により骨髄中の血球細胞数が増加した。C: *Dkk1* 投与により骨髄中のKSL細胞(造血系幹細胞)が増加した。D: *Osx* 発現細胞特異的に *Dkk1* を欠損するマウスの抹消血では白血球、好中球、リンパ球の減少を認めた。E: *Osx* 発現細胞特異的に *Dkk1* を欠損するマウスでは骨髄中の造血系細胞が減少していた。F: *Osx* 発現細胞特異的に *Dkk1* を欠損するマウスKSL細胞が減少していた。

あるSA- $\beta$ -Galやp16の上昇抑制を見出した。Axin2レポーターアッセイの結果、Dkk1は放射線照射後の造血系幹細胞のWntシグナルを抑制することが明らかになった。また、Dkk1による放射線照射によるROS産生の抑制は $\beta$ -catenin依存的であることがわかった。

著者らは以前にpleiotrophinやEGFといった血管が産生する因子が骨髄抑制からの回復に効果があると報告した。これらの因子とDkk1との間に相互制御機構が存在するかを検討したところ、Dkk1は骨髄中の血管内皮細胞によるEGF産生を促進することが見出された。

## ■結論

放射線照射後の骨髄抑制状態からの回復に際し、Osx陽性骨髄細胞が産生するDkk1は造血系幹細胞のWntシグナルを阻害することで再生を促進する。さらに、Dkk1は骨髄中の血管内皮細胞のEGF産生を誘導することで間接的に造血系幹細胞の再生を促進する。

## ■コメント■

造血系幹細胞ニッチは様々な細胞により構成される。ストレス環境と間葉系細胞の関係は寺島らの論文(Terashima, *Immunity*, 2016)などによっても明らかにされてきている。今後、感染や老化など様々なシチュエーションにおいて、どのニッチ細胞がどのように機能するかが明らかにされていくと期待される。

骨髄移植の際にはrecipientの造血系細胞を排除する必要があるが、Dkk1を標的とした薬剤により効率的に排除できるようになり、治療成績が向上する可能性がある。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀

# 血流は骨の血管機能と骨形成を制御する

## Blood flow controls bone vascular function and osteogenesis

Ramasamy SK, Kusumbe AP, Schiller M, Zeuschner D, Bixel MG, Milia C, Gamrekelashvili J, Limbourg A, Medvinsky A, Santoro MM, Limbourg FP, and Adams RH

*Nature Communications* 7 : 13601, 2016

© The Author(s), 2016.

### 背景

骨の血管は、成長板軟骨との境界面からアーチ状に骨髓内に侵入し、骨幹端で小柱構造を示しながら走行し、骨幹部で網目状の洞様毛細血管と接続する。近年、骨にはCD31とEndomucinを高発現する骨端部のH型血管と、発現の低い骨幹部のL型血管が存在し、骨の恒常性維持や修復にはH型血管が重要であることが明らかにされている(本誌No. 54参照)。しかしながら、血流と骨形成の相互作用を制御する血管の本質的な性状は不明である。本研究では*In Vivo*イメージング技術を用いて骨内の血管の動的解析を行い、骨形成を制御する血管内皮細胞の特性の解明を行った。

### 方法・結果

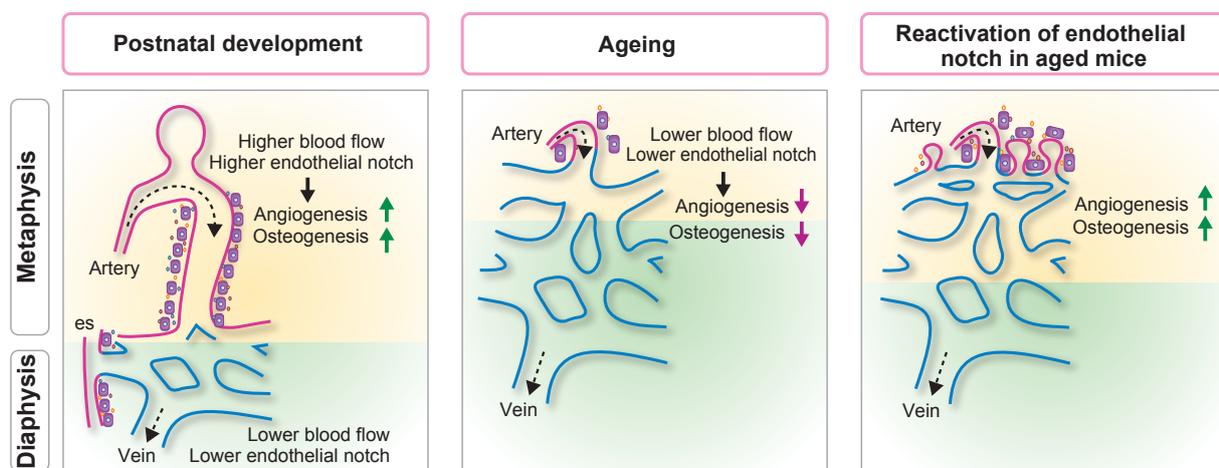
1. 血管内皮細胞をGFP遺伝子で可視化した*Flk1-GFP*マウスを用いて、生きたマウスにおける骨髓内の血流速度を測定した。その結果、H型血管の血流はL型血管に比較して約10倍も血流速度が速いこと、また骨幹部に向かって枝分かれすると速度が減少することが明らかとなった。

2. 骨内における血流の役割を解明するために、3週齢マウスで大腿動脈を結紮し、物理的に骨内血管の血流速度を減少させたところ、48時間後に血管内皮細胞の増殖低下、ならびにH型血管内皮細胞数の減少を認めた。また、H型血管の形態学的特徴である小柱構造や成長板軟骨直下の蓄状突起の消失が観察された。

3. 10日齢の*Flk1-GFP*マウスを用いて骨内血管がどのように形成されるかを*In Vivo*イメージングにより観察した。その結果、成長板軟骨直下の蓄状突起から肥大軟骨細胞に向かって血管が突起を伸ばしアーチを形成した後、骨幹部へ伸長することが明らかとなった。

4. 高血圧治療薬であるプラゾシン投与により薬理的に骨内血管の血流速度を減少させたところ、H型血管の減少が認められた。さらに興味深いことに、プラゾシン投与は骨量、骨梁幅、骨梁数、Osterix陽性骨芽細胞数を有意に減少させた。

5. H型血管内皮細胞による骨形成促進作用には、Notchシグナルが重要であることが報告されている(本誌No. 54参照)。そこで血流低下によるNotchシグナル



【図】本研究により明らかとなった骨内の血管新生と骨形成の相互作用

アーチ状の構造を示す骨端部のH型血管は、骨幹部のL型血管に比較して血流速度が速くNotchシグナルも活性化しているため、骨形成を促進する(図左)。一方、老化に伴って血流が低下すると、H型血管とNotchシグナルが減少し、骨形成も低下する(図中央)。しかし血管内皮細胞におけるNotchシグナルの活性化やアレンドロネート投与は、血流を回復し骨形成も増加することが可能となる(図右)。

の標的遺伝子の変化をRT-qPCR法により検討したところ、プラズミン投与および大腿動脈結紮術は両者とも血管内皮細胞におけるNotchシグナルを低下させることが明らかとなった。

6. 2週齢および80週齢マウスを用いて老化に伴う骨内血管の解析を行った結果、80週齢マウスでは血流速度の減少、血管内皮細胞の増殖能の低下、H型血管の小柱構造と蓄状突起の消失、ならびにNotchシグナルの低下を認めた。

7. タモキシフェン誘導性に血管内皮細胞特異的にNotchシグナルを活性化するマウス (*NICD<sup>IOE-EC</sup>*) を作製し、55週齢マウスにおいてタモキシフェンを投与しNotchシグナルを活性化させた。その結果、加齢によって減少したH型血管の小柱構造と蓄状突起が回復し、骨形成の促進とOsterix陽性骨芽細胞数の増加が観察された。

8. 3週齢マウスにアレンドロネートを投与するとH型血管の血流速度が上昇した。さらに興味深いことに、アレンドロネートは加齢によって減少したH型血管の数と血流速度を回復させ、血管内皮細胞におけるNotchシグナルも増加させることが明らかとなった。

## ■ 結語

骨形成を支持するH型血管はL型血管に比較して血流速度が速いこと、またこの血流速度がNotchシグナル依存性の骨量維持に重要であることが明らかとなった。

## ■ コメント ■

本研究により、骨のH型血管のユニークな血管形成メカニズムと骨形成における血流の重要性が明らかとなった。本研究結果は、老化に伴う骨量減少に対しては血管もターゲットとした戦略が重要であることを示しており、骨粗鬆症治療のみならず骨折治療にも応用が期待できる。アレンドロネート投与がH型血管の形成と血流を促進した点は興味深いですが、BP製剤による血管新生阻害作用も報告されており、データの解釈には注意が必要であろう。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

# 骨芽細胞は Cxcl9 の分泌により骨での血管新生を制御する

## Osteoblasts secrete Cxcl9 to regulate angiogenesis in bone

Huang B, Wang W, Li Q, Wang Z, Yan B, Zhang Z, Wang L, Huang M, Jia C, Lu J, Liu S, Chen H, Li M, Cai D, Jiang Y, Jin D, and Bai X

*Nature Communications* 7 : 13885, 2016

© The Author(s), 2016

### 背景・目的

哺乳類の骨格成長では血管侵入を伴って内軟骨性骨化が起こり、骨形成と血管形成は密接な関係にある。骨芽細胞は VEGF 産生により血管新生を促進するが、その他の因子の産生およびその産生を制御するシグナルは不明である。本研究では、mTORC1 を介するシグナル経路を介して骨芽細胞が産生する Cxcl9 の血管新生と骨形成における役割を検討した。

### 方法・結果

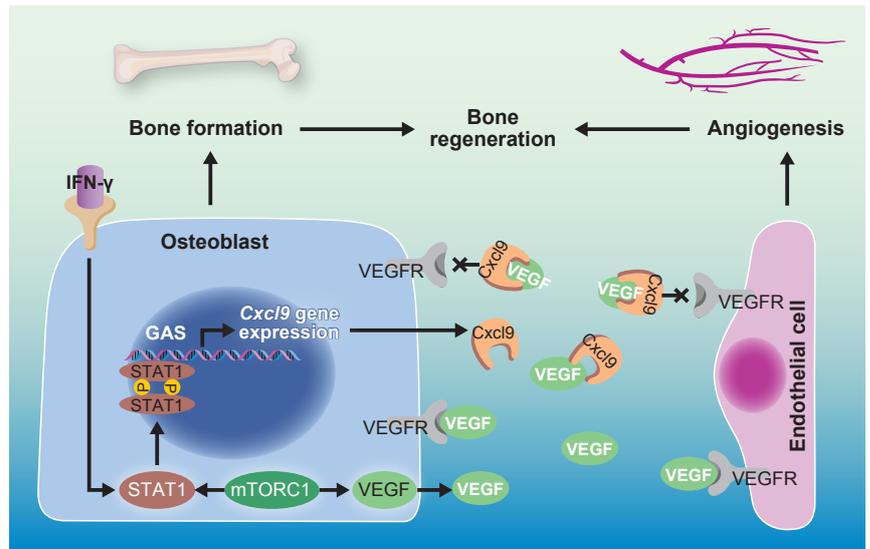
1. mTORC1 の負の調節因子 *Tsc1* を骨芽細胞特異的に欠損するマウス ( $\Delta Tsc1$  マウス) は長管骨での CD31<sup>+</sup>Endomucin<sup>+</sup> 血管数の減少と血流の低下を示した。 $\Delta Tsc1$  マウス由来骨芽細胞培養上清 (OBCM) はヒト血管内皮細胞 HUVEC の増殖、遊走、チューブ形成を抑制した。

2. mTORC1 の骨芽細胞特異的欠損マウス ( $\Delta Raptor$  マウス) の長管骨では血管数と血流が増加した。 $\Delta Raptor$  マウスの OBCM は HUVEC の増殖、遊走、ネットワーク形成を促進した。以上の結果より、骨芽細胞の mTORC1 の活性化は骨の血管形成を抑制することが明らかとなった。

3.  $\Delta Tsc1$  マウスでは骨の血管新生は抑制されるが、骨芽細胞の VEGF 発現や分泌は増加していた。血管内皮細胞は VEGF の受容体として KDR を発現するが、骨の血管内皮細胞の KDR のリン酸化はコントロールマウスに比較し  $\Delta Tsc1$  マウスで減少しており、 $\Delta Tsc1$  マウス OBCM は HUVEC の VEGF シグナルを抑制した。

4.  $\Delta Raptor$  マウスでは骨芽細胞の VEGF の発現、分泌が減少しているにもかかわらず、骨の血管内皮細胞の KDR のリン酸化は増加した。さらに  $\Delta Raptor$  マウス OBCM は HUVEC の VEGF シグナルを活性化した。mTORC1 は骨芽細胞の VEGF 発現、分泌を誘導するが、VEGF シグナル阻害因子の産生も促進すると推測された。

5. マイクロアレイ解析から骨芽細胞において mTORC1



【図】本研究の要約

mTORC1 とその下流 STAT1 の活性化は骨芽細胞の Cxcl9 産生を誘導する。Cxcl9 は VEGF と結合し、血管内皮細胞の VEGF 受容体との結合を阻害することで VEGF シグナル伝達を抑制する。その結果、骨での血管新生は抑制される。また Cxcl9 は VEGF の骨芽細胞への結合も阻害し、骨形成も阻害する。

により発現が制御される因子として Cxcl9 を同定した。骨芽細胞における Cxcl9 の発現、分泌はコントロールに比べ  $\Delta Tsc1$  マウスで高く、 $\Delta Raptor$  マウスで減少したが、血管内皮細胞での Cxcl9 の受容体、CXCR3 の発現は各マウス間で差は見られなかった。

6.  $\Delta Tsc1$  マウスに抗 Cxcl9 抗体を投与すると骨の CD31<sup>+</sup>Endomucin<sup>+</sup> 血管数は増加し、また  $\Delta Tsc1$  マウス OBCM による HUVEC の増殖、遊走、チューブ形成、ならびに VEGF シグナルの抑制は Cxcl9 抗体添加により回復した。

7.  $\Delta Raptor$  マウスに Cxcl9 を投与すると血管数は減少した。また、Cxcl9 は  $\Delta Raptor$  マウス OBCM による VEGF シグナルを抑制するとともに HUVEC の増殖、遊走、チューブ形成を抑制した。以上の結果より、mTORC1 による骨芽細胞の Cxcl9 産生増加は VEGF シグナルを抑制し、骨の血管新生を抑制することが示された。

8. Cxcl9 の受容体 CXCR3 の阻害薬 NBI-74330 は  $\Delta Tsc1$  OBCM による VEGF シグナル伝達、血管増殖、

遊走, チューブ形成の抑制を回復できず, Cxcl9細胞内シグナルによる VEGFシグナルへの直接的影響を示さなかった。

9. 免疫沈降法と<sup>125</sup>I-VEGF<sub>164</sub>の結合試験から, Cxcl9は VEGFと複合体を形成することにより VEGFの受容体への結合を阻害することが示唆された。

10. 実際にCxcl9は VEGFを補足することにより血管内皮細胞や骨芽細胞への結合を阻害し, VEGFによる血管増殖, 遊走, チューブ形成や骨芽細胞の増殖, 分化, 石灰化を抑制した。

11. 骨芽細胞においてmTORC1はSTAT1の発現とSer727のリン酸化を誘導し, STAT1の核移行とCxcl9遺伝子プロモーターへの結合を促進した。

## ■結論

本研究は, 骨芽細胞の産生するCxcl9が VEGFの受容体への結合を阻害することで血管新生の負の制御因子として働くと同時に, 骨形成を阻害することを明らかにした(図)。また, mTORC1-STAT1経路が骨芽細胞におけるCxcl9産生を制御することを示した。

## ■コメント■

骨芽細胞による血管形成の制御因子としてCxcl9を見出した研究である。本論文で興味深い知見として, サイトカインが別のサイトカインによって捕捉され, 受容体への結合, シグナル伝達, あるいは機能が変化することを示した点であろう。発現されるサイトカインの量と表現される作用やphenotypeとの矛盾を説明する場合に参考になる概念である。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

## 脂質性破骨細胞分泌因子は乳がんの骨転移を制御する

## Lipid osteoclastokines regulate breast cancer bone metastasis

Krzyszinski JY, Schwaib AG, Cheng WY, Jin Z, Gallegos ZR, Saghatelian A, and Wan Y

Endocrinology 158 : 477-489, 2017

© 2017 by the Endocrine Society

## ■背景

がんの骨転移における骨量減少とがん増殖の両者を促す悪循環として、がん細胞と破骨細胞間の双方向性の相互作用の存在が認識されている。しかしながら、この微小環境における分子メカニズムは骨基質から放出される因子以外、不明な点が残されていた。

## ■方法と結果

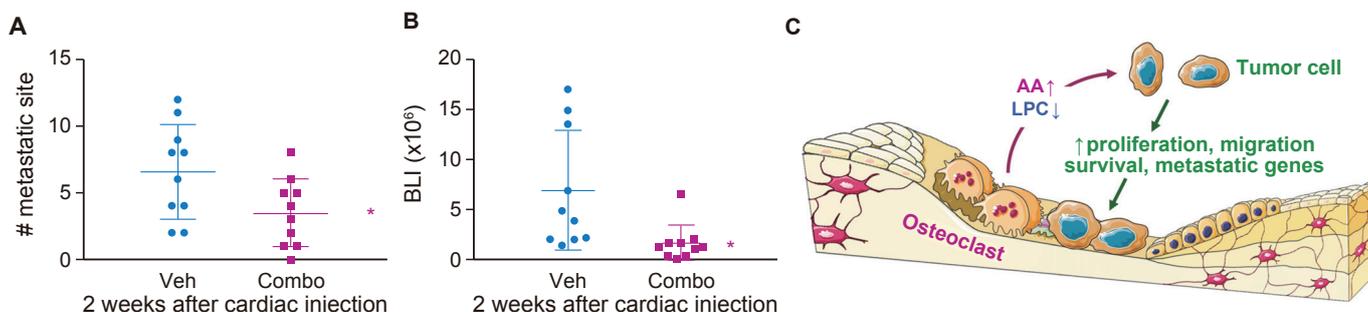
著者らは、ヒト乳がん細胞株MDA-MB-231由来の骨転移性がん細胞株BoM-1833の増殖に対する、RANKL刺激前後の破骨(前駆)細胞培養上清の効果を調べたところ、プロテアーゼK処理によって影響を受けない成分が、がん細胞増殖促進効果等を有することを明らかにした。

そこで、著者らは脂質成分に着目し、破骨細胞培養上清からクロロホルムとメタノールによって抽出された成分に同様の効果がみられることを確認した。さらにLC-MSによって脂質成分を詳細に解析したところ、RANKL刺激前後の破骨(前駆)細胞培養上清中でAA(アラキドン酸)が著しく上昇する一方、LPC(リゾホスファチジルコリン)が有意に低下することを発見した。次に、著者らはAAとLPCのがん細胞に対する効果を*in vitro*で確認したところ、MDA-MB-231細胞やBoM-1833細胞の増殖はLPCによってどちらも有意に抑制される一方、AAでは影響を受けなかった。対照的に、MDA-MB-231細胞とBoM-1833細胞でのオステオポンチン、

COX2,  $\beta$ 3インテグリン, RANKL, PTHrP, IL-1 $\beta$ などの転移促進性遺伝子発現はAAによって促進されたが、LPCによっては有意な変化がみられなかった。これらの結果は破骨細胞由来の脂質において対照的な作用を有するAAの増加とLPCの減少によって、がん細胞増殖・遊走・生存・転移促進性遺伝子発現が制御される可能性が示唆された。また、AA処理単独では有意な効果は見られなかったが、シクロオキシゲナーゼとリポキシゲナーゼを阻害するBW-755Cはがん細胞の増殖を有意に抑制した。

さらに、破骨細胞分化過程でAAとLPCの産生量が増加することの重要性を*in vivo*で確かめるため、著者らはリコンビナントRANKLやゾレドロン酸の投与によって破骨細胞を活性化、もしくは抑制し、血中のAA量とLPC量に対する影響を調べた。RANKL投与群で有意なAA上昇・LPC低下がみられた一方、ゾレドロン酸投与で逆の効果が観察された。すなわち、破骨細胞が産生するAAやLPCが血中濃度に重要な影響を及ぼし、がん環境における脂質のリプログラムに十分な能力を有する可能性が示された。

最後に、BW-755CとLPCを予め投与しておいた野生型マウスに対し、転移性マウス乳がん細胞株Py8119細胞を移植し、BW-755CとLPCの投与を継続して骨転移に対する影響を調べたところ、コントロール群と比較して有意な骨転移の発症・悪化抑制を示した(図A~B)。



【図】破骨細胞が産生する脂質による骨転移制御

A~B: あらかじめBW-755CとLPC(Combo), もしくは溶媒のみ(Veh)を投与した野生型マウス左心室にルシフェラーゼを発現させたマウス乳がん細胞株Py8119を移植した2週間後の転移数(A)とルシフェラーゼの強度(B)。C: 破骨細胞分化に伴い変化する破骨細胞由来の脂質によるがん骨転移制御で想定されるメカニズム。\* $P < 0.05$ 。

これらの結果から、がん骨転移に対する新たな治療戦略として脂質をターゲットとした治療法の可能性が明らかにされた。

## ■結論

破骨細胞-がん細胞間の悪循環に関わるメカニズムの新たなパラクライン作用が存在し、骨転移に対する新たな治療標的となりうることを示された。破骨細胞によるがん細胞増殖と転移促進制御において、破骨細胞が分化・成熟に伴い脂質の分泌プロファイルのリプログラミングすることによって骨転移ニッチに好ましい環境を形成することが示された(図C)。

## ■コメント■

破骨細胞の産生する脂質プロファイルが分化に伴いシフトし、骨マトリクス非依存的にオステオクラストカインとして骨転移ニッチに促進的に作用するという画期的な内容を報告した論文である。一方、AAやLPCを産生する細胞は他にも存在することから、これら脂質の生合成に関わる酵素の破骨細胞特異的欠損マウスを用いた解析が必要であり、また、AAやLPCのターゲット細胞に関する解析、AA・LPCによる分子シグナルに関する解析も必要であると考えられる。今後、本報告で同定された脂質シグナルをターゲットとしたがん骨転移治療法の開発が望まれる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人, 中島 友紀

# 骨由来のリポカリン2はMC4Rを介して食欲を抑制する

## MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2

Mosialou I, Shikhel S, Liu J-M, Maurizi A, Luo N, He Z, Huang Y, Zong H, Friedman RA, Barasch J, Lanzano P, Deng L, Leibel RL, Rubin M, Nicholas T, Chung W, Zeltser LM, Williams KW, Pessin JE, and Kousteni S

*Nature* 543 : 385-390, 2017

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

### 背景・目的

骨はFGF23やオステオカルシン (OC) を分泌することにより腎機能やグルコース恒常性を維持する多様な機能を有する内分泌器官であることが明らかにされている。骨はこれらのホルモン以外にも別のホルモンを分泌して生体機能に関与する可能性がある。著者らは骨芽細胞が食欲不振に関与することを以前に報告しており、ここでは骨芽細胞の食欲不振誘発因子の同定を試みた。

### 方法・結果

1. 著者らは骨芽細胞特異的に *Foxo1* をノックダウンしたマウスではOCの活性化によるエネルギー代謝の改善が見られることを報告している。そこでFOXO1の下流で骨芽細胞から分泌されるエネルギー代謝調節因子を探索したところ、25kDaの糖たんぱく質アディポカイン、リポカリン2 (LCN2) が見出された。骨芽細胞での *Lcn2* 発現は白色脂肪の10倍以上高く、骨芽細胞分化に伴って発現は増加した。

2. 骨芽細胞特異的 *Lcn2* 欠損 (*Lcn2<sub>osb</sub><sup>-/-</sup>*) マウスではグルコース負荷、インシュリン感受性、血中インシュリン濃度などのグルコース代謝に異常が見られたが、脂肪細胞特異的 *Lcn2* 欠損 (*Lcn2<sub>fat</sub><sup>-/-</sup>*) マウスではグルコース代謝に異常を認めなかった。

3. *Lcn2<sub>osb</sub><sup>-/-</sup>* マウスは性腺脂肪重量、全脂肪量、体重の増加、ならびに摂食亢進を示した。一方 *Lcn2<sub>fat</sub><sup>-/-</sup>* マウスはそのような変化を示さなかった。

4. 2型糖尿病患者において血中LCN2濃度と、体重およびHbA<sub>1c</sub>値とは負の相関を示した。

5. 絶食後のマウスに餌を与えると骨での *Lcn2* 発現は1.6倍に増加し、また血中LCN2濃度は1~3時間後に3倍に上昇したのちに摂食量は減少した。脂肪での *Lcn2* 発現は変化しなかった。

6. *Lcn2<sub>osb</sub><sup>-/-</sup>* マウスは摂食増加を示すが、LCN2の腹腔内投与1時間以内で摂食は減少した。以上の結果より、摂食による骨芽細胞での *Lcn2* 発現上昇は食べ過ぎを制限する急性食思減退シグナルであることが示唆された。

7. 正常マウスに16週間LCN2腹腔内投与を続けると血

中LCN2濃度は2倍に上昇、摂食、脂肪量、体重は減少、また血中インシュリン濃度の上昇、グルコース負荷、インシュリン分泌および感受性、エネルギー消費は改善した。

8. レプチンシグナルの不活化により肥満を示す *Lepr<sup>db/db</sup>* マウスにおいても16週間LCN2腹腔内投与により正常マウスと同様の効果が得られたことから、LCN2はレプチンシグナル不活化による肥満も抑制することが示された。

9. *Lcn2* は視床下部には発現しないが、*Lcn2<sup>-/-</sup>* マウスの腹腔にLCN2を投与すると2時間後にはほとんどのLCN2が視床下部に集積し、また絶食後の正常マウスに餌を与えると視床下部のLCN2濃度は2倍に上昇することからLCN2は脳-血液関門を通過することが明らかとなった。

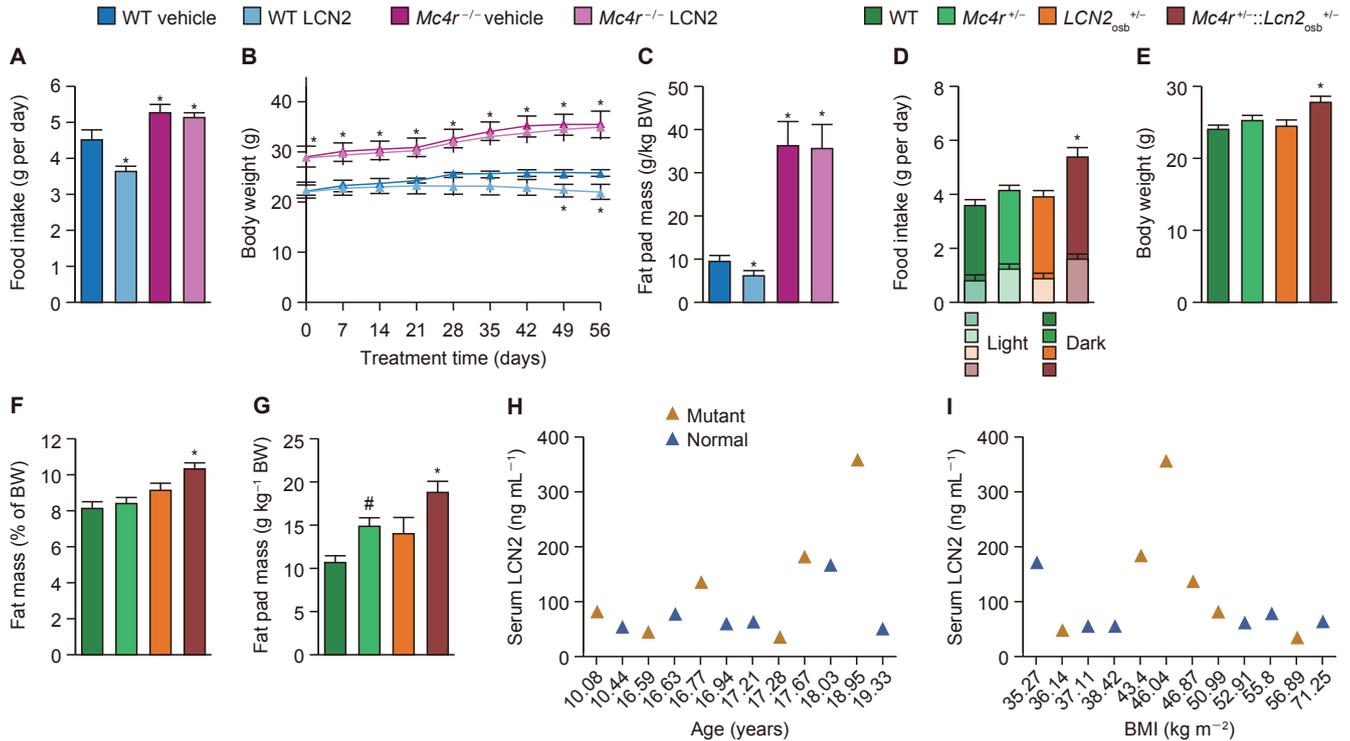
10. *Lcn2<sup>-/-</sup>* および正常マウスの脳室内にLCN2を投与すると食欲は正常に戻り、体重増加も抑制された。したがってLCN2は脳に直接作用し食欲を抑制する。

11. LCN2は視床下部でのcyclic AMP産生を変化させたことからGタンパク関連受容体を通じて作用を発現すると考えられた。

12. *Lcn2<sub>osb</sub><sup>-/-</sup>* マウスの視床下部において唯一変化した食欲関連シグナル分子はMC4Rであった(ヒトでのMC4R変異は肥満と関連)。 *Mc4r<sup>-/-</sup>* マウスではLCN2の視床下部への集積は見られなかった。 *Mc4r* を導入されたHEK293細胞ではLCN2処理によりcAMPが増加し、マウス視床下部細胞GT1-7の *Mc4r* をノックダウンするとLCN2によるcAMP上昇は消失した。

13. MC4Rが食思不振に関与するかを *Mc4r<sup>-/-</sup>* と野生型マウスを用いて検討した結果、野生型マウスではLCN2投与により摂食抑制、体重減少、またエネルギー消費、グルコース負荷、インシュリン感受性の改善が見られたが、 *Mc4r<sup>-/-</sup>* ではそのような変化を認めなかった(図)。

14. MC4R変異を示す患者では正常人と比べ血中のLCN2濃度は2~4倍に増加していた。



【図】骨芽細胞由来のLCN2による食欲抑制はMC4Rを介する

- A) マウスの摂食に対するLCN2投与の効果。B) LCN2投与後のマウス体重の経日的変化。C) マウスの脂肪量に対するLCN2投与の効果。D) マウスの日内摂食に対するLCN2投与の効果。E) LCN2投与後のマウス体重の変化。F) マウスの脂肪量に対するLCN2投与の効果。G) マウスの体重当たり脂肪量に対するLCN2投与の効果。H) 年齢別に見た*Mc4r*変異患者と正常人の血中LCN2濃度。I) BMIで見た*Mc4r*変異患者と正常人の血中LCN2濃度。

## 結論

LCN2は代謝調節作用を持つ骨由来ホルモンであり、MC4Rを介して食欲を抑制することが示された。また食欲制御は骨が有する内分泌機能の一つであることが明らかとなった。

## コメント

骨芽細胞が産出するLCN2が食欲を抑制し、肥満を防ぐ可能性があることを、コロンビア大学お得意の遺伝子改変マウスの駆使により示した非常に興味深い研究である。抗肥満薬開発の観点から、骨芽細胞での*Lcn2*発現の制御メカニズムの解明と、そのメカニズムに作用してLCN2を増加させる化合物の探索が待たれる。

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学部門 米田 俊之

# SMURF2は骨芽細胞でのSMAD3とビタミンD受容体との相互関連を阻害することにより骨恒常性を制御する

## SMURF2 regulates bone homeostasis by disrupting SMAD3 interaction with vitamin D receptor in osteoblasts

Xu Z, Greenblatt MB, Yan G, Feng H, Sun J, Lotinun S, Brady N, Baron R, Glimcher LH, and Zou W

Nature Communications 8 : 14570, 2017

© The Author(s), 2016

### ■背景・目的

Smad regulatory factors (SMURFs) はHECT型E3 ubiquitin ligaseの一つであり、ユビキチンによるタンパク質分解を調節することでTGF- $\beta$ やBMPシグナルを制御する。脊椎動物ではSMURF1とSMURF2は類似の発現パターンと機能を示すことが知られている。SMURF1ノックアウトマウス(KOマウス)は骨量増加を示すことから、SMURF1は骨形成の抑制因子として働くことが明らかにされているが、SMURF2が同様の機能を有するかは不明である。本研究ではSMURF2の骨芽細胞活性に対する影響をSMURF2 KOマウスを用いて検討した。

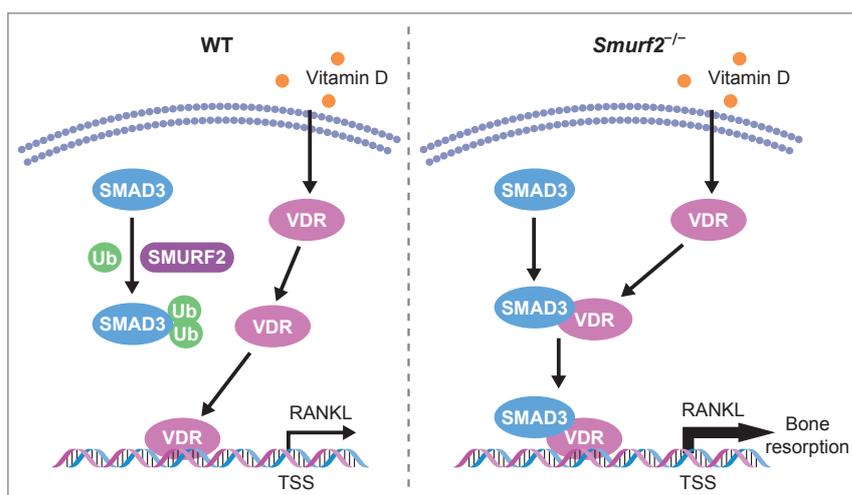
### ■方法・結果

1. SMURF2をノックダウンしたヒト間葉系幹細胞およびSMURF2 KOマウス由来の骨芽細胞においてALPの増加と骨結節の形成促進を認め、SMURF2発現低下により骨芽細胞分化は促進された。

2. SMURF2 KOマウスでは骨量の減少がみられた。野生型マウス(WT)に比べSMURF2 KOマウスでは骨芽細胞数や骨芽細胞面積は増加を示すものの、破骨細胞の数、面積や分化マーカーの増加も見られ、SMURF2 KOマウスでの骨量減少は破骨細胞による過剰な骨吸収に起因すると推測される。

3. 破骨細胞系細胞自体にSMURF2は発現しておらず、M-CSFとRANKLによる骨髄前駆細胞からの破骨細胞分化は、SMURF2 KOとWTに差は見られなかった。しかし、骨芽細胞との共培養による破骨細胞分化誘導系では、SMURF2 KO骨芽細胞との共培養で破骨細胞形成は亢進した。その理由としてWTと比較し、SMURF2 KO骨芽細胞ではRANKL発現が増加していた。

4. SMURF2が骨芽細胞のRANKL発現を制御するメカニズムとして、SMURF2のユビキチン化基質である



【図】本研究の仮説

SMURF2はSMAD3をユビキチン化することで、SMAD3とVDRの複合体形成を抑制し、骨芽細胞でのRANKL発現が過剰となって骨吸収が過度に促進されないようにコントロールしていると考えられる

SMAD3は骨芽細胞のRANKL発現を増加させた。

5. RANKL遺伝子プロモーターにはSMAD-binding elementは存在しないが、上流エンハンサー領域にVDR response element (VDRE)が存在することから、SMAD3とVDRの相互作用に着目したところ、SMAD3とVDRは直接結合し複合体を形成することが判明した。またSMAD3とVDRをC3H10 T1/2細胞に共発現させると、RANKL遺伝子プロモーター活性は相加的に上昇し、RANKL発現も増加した。

6. SMURF2によるSMAD3のユビキチン化がSMAD3/VDR複合体形成を阻害するかを検討した結果、SMURF2はVDRとの結合領域であるSMAD3 MH1ドメインのモノユビキチン化を促進することによりVDRとの結合を阻害した。また、SMURF2 KO骨芽細胞ではRANKL遺伝子プロモーターのVDREへのSMAD3のリクルートが増加した。

7. 未分化間葉系細胞選択的にSMURF2を欠損するマウス(Prx1-Cre *SMURF2*<sup>fl/fl</sup>マウス)を作成した。このマウスではコントロールマウスに比べ、RANKL発現の上昇、

破骨細胞性骨吸収の増加,ならびに骨量の低下が見られた。

## ■結論

骨芽細胞系細胞におけるSMURF2は, SMAD3をモノユビキチン化することによりSMAD3/VDR複合体形成を阻害しRANKL発現を高め,破骨細胞による骨吸収を促進することが明らかとなった(図)。またSMURF1とSMURF2は基質や発現部位が類似し,骨形成に対しては同様の作用を示すが,骨吸収における役割は異なることも示された。

## ■コメント■

分子生物学的手法を用いVDRによるRANKL発現制御に, SMURF2を介したSMAD3のユビキチン化が関わることを初めて示した論文である。しかしながらRANKL発現に及ぼすSMURF1とSMURF2との差異やそれを生じるメカニズム,あるいはTGF $\beta$ やBMP存在下でのSMURF2を介するSMAD3のユビキチン化など検討すべき点がまだ多く残されている。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

# 主に骨芽細胞のビタミンD受容体がビタミンD治療による骨吸収抑制を介した骨量増加を媒介する

## VDR in osteoblast-lineage cells primarily mediates vitamin D treatment-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption

Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, Mizoguchi T, Yamamoto Y, Nakamura T, Hosoya A, Kato S, Suda T, and Takahashi N

Journal of Bone and Mineral Research 32 : 1297-1308, 2017

© 2017 The Authors. Journal of Bone and Mineral Research Published by Wiley Periodicals Inc.

### 背景

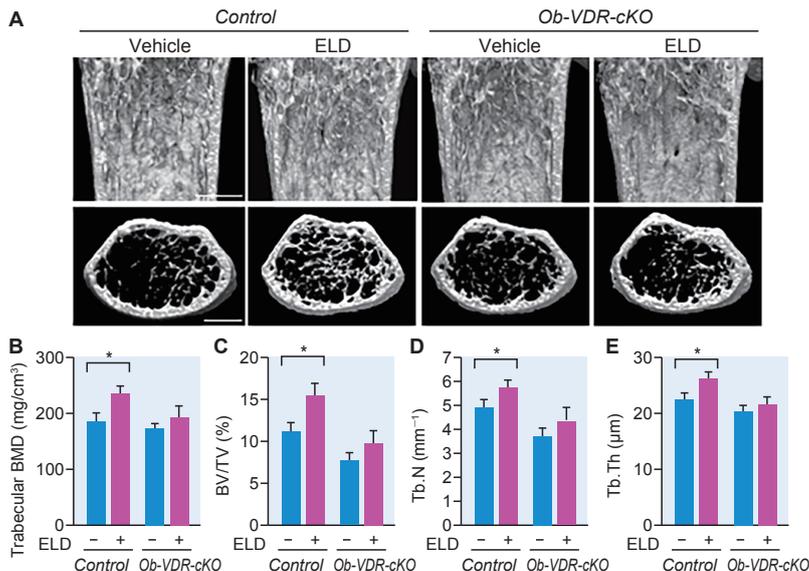
活性型ビタミンD製剤 [1,25-水酸化ビタミンD<sub>3</sub>; 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] やその誘導体は、原発性あるいは続発性骨粗鬆症患者の骨量増加効果を示す。1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 誘導体の一つであるエルデカルシトール (eldecalcitol; ELD) は、ビタミンD受容体 (vitamin D receptor; VDR) を介してその作用を発揮する。ELDは1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> に比較して生体内で代謝を受けにくいという特徴を有している。ELDによる治療は、骨形成の促進よりも骨吸収の抑制を介して骨量を増加させることが、実験動物においてもヒトにおいても既に報告されている。骨あるいは骨以外の組織に発現するVDRによって、骨量や骨に作用するホルモンの分泌が調節されている。しかし、どの細胞に発現するVDRが、ビタミンD治療による骨量増加に寄与しているのかは明らかではない。

### 方法

筆者らは、VDR-floxedマウスとOsterix-Creマウス、およびCathepsin K-Creマウスを用いて、それぞれ骨芽細胞特異的VDRノックアウトマウス (Ob-VDR-cKO) および破骨細胞特異的VDRノックアウトマウス (Ocl-VDR-cKO) を作出した。各々10週齢の雄マウスを用いて、4週間50 ng/kg/dayのELDを連日経口投与し、その効果を検討した。

### 結果

免疫組織化学では、骨におけるVDRは主に骨芽細胞および骨細胞に発現していることが確認された。Ob-VDR-cKOでは、骨におけるVDRの発現が認められなかったが、骨の表現型は正常であった。ELDを投与した野生型マウスでは、大腿骨の骨量の増加、海綿骨骨密度、骨梁数、骨梁幅の増加が認められた (図)。しかし、Ob-VDR-cKOでは、ELD投与によるこれらの骨量増加効果が認められなかった (図)。さらに、ELD投与により野生型マウスでは、破骨細胞数が減少し、骨吸収マーカーである血中TRAP5bおよびCTX濃度が低下した。しか



【図】骨芽細胞特異的VDRノックアウトマウスの骨の表現型とエルデカルシトールへの反応性  
A: 大腿骨のマイクロCTによる評価。上段: 矢状断, 下段: 水平断。バーは0.5 mmを示す。B: pQCTにより測定した海綿骨骨密度。各群n=10。C: 海綿骨骨密度, D: 骨梁数, E: 骨梁幅。各群n=7。データは平均±標準誤差で示し, \*はp<0.05を示す。ELD; エルデカルシトール, Ob-VDR-cKO; 骨芽細胞特異的VDRノックアウトマウス。

し、Ob-VDR-cKOではELDによるこれらの骨吸収抑制効果は認められなかった。また、ELD投与による骨でのFGF23の産生亢進は、Ob-VDR-cKOにおいて抑制された。一方、Ocl-VDR-cKOでは、骨の表現型は正常であり、またELD投与にも正常に反応した。

### 結論

本検討の結果より、ビタミンDによる治療は、骨芽細胞由来のVDRを介して、骨吸収を抑制することにより骨量の増加を惹起していることが示唆された。

### コメント

活性型ビタミンD製剤は、骨粗鬆症治療において現在も重要な位置を占めている。今回の検討は、活性型ビタミンDは骨芽細胞由来のVDRに作用し、骨吸収を抑えることで骨量増加を惹起していることをin vivoで示した貴重な報告である。従って、骨に特異的に作用する活性型ビタミンDが使用可能になれば、カルシウム代謝に影響を与えず骨量増加作用を示す可能性がある。

徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター 高士 祐一

# 副甲状腺ホルモンは骨髄間葉系細胞の運命を決定する

## Parathyroid hormone directs bone marrow mesenchymal cell fate

Fan Y, Hanai J, Le PT, Bi R, Maridas D, DeMambro V, Figueroa CA, Kir S, Zhou X, Mannstadt M, Baron R, Bronson RT, Horowitz MC, Wu JY, Bilezikian JP, Dempster DW, Rosen CJ, and Lanske B

*Cell Metabolism* 25 : 661-672, 2017

© 2017 Elsevier Inc.

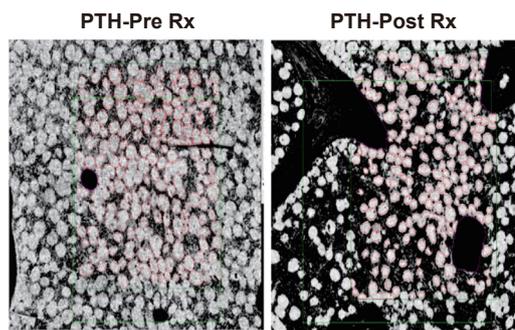
### ■背景

加齢などに伴い生理的・病的に骨髄組成が変化しますが、間葉系前駆細胞が骨形成性細胞でなく脂肪細胞へと分化し、過剰なBMAT（骨髄脂肪組織）形成が誘導されるメカニズムは依然として不明な点が多く残されていた。

### ■方法と結果

著者らは *Prx1Cre* マウスを用いて四肢と頭蓋骨選択的に、*Pth1r* の間葉系前駆細胞特異的コンディショナル欠損 (cKO) マウスを作製し、これらのマウスでは骨形成の低下と骨吸収の亢進に伴う四肢長の著明な短縮に加え、3週齢までに脛骨骨髄の遠位側が多数の脂肪細胞によって占められることを見出した。四酸化オスミウムを用いたマイクロCT解析によりBMATを可視化・定量化したところ、脛骨BMAT体積は2倍に増加していた。一方、PTH1Rの発現が正常であるL1椎骨の組織切片では脂肪細胞は検出されなかったことから、長管骨でのBMAT増加はPTH1Rの欠失が原因であることが示唆された。cKOマウス骨髄由来の脂肪細胞は脂肪細胞分化に関わる転写因子 *C/EBP $\alpha$* ,  *$\beta$* ,  *$\delta$* , *PPAR $\gamma$* , *Zfp467* や、分化マーカー *Fabp4*, *Adiponectin*, *Perilipin* の高い上昇が確認された。また、*OsxCre* による *Pth1r* の欠損ではBMATの増加は観察されなかった。

より詳細な組織学的解析を行ったところ、TRAP陽性破骨細胞の著明な増加に加え、cKOマウス骨髄腔における脂肪細胞の多くが骨内膜表面の近傍に存在し、その近くには破骨細胞が存在することから、これらの細胞間情報伝達の可能性が示唆された。実際にRANKL発現はcKOマウス骨髄や単離したBMATで有意に上昇しており、フローサイトメトリー解析によって、 $B220^{-}$ 画分のうち脂肪前駆細胞のマーカーである *Pref-1<sup>+</sup>* 細胞がcKOマウスで増加しており、それらの細胞はRANKLを発現していることが明らかになった。一方、同一個体の椎骨では変化していなかったことから、RANKL発現上昇は、長管骨で *Prx1Cre* によってPTH1Rシグナル伝達が選択的に欠失した結果であることが示唆された。また、BMAT以外の脂肪組織でもRANKL発現は検出されず、



【図】 PTH投与を受けた男性骨粗鬆症患者におけるBMATの変化  
腸骨生検におけるベースラインとPTH投与18ヵ月後の骨髄脂肪細胞

さらに、PTH1Rを *AdiponectinCre* で欠損させても同様であったことから、BMATは他の脂肪組織と比較してユニークな発現パターンを示すことが示唆された。

これらの結果に加え、PTHの間欠投与により正常マウスで観察できるBMATの減少がcKOマウスでは観察されなかったことや、PTH治療を受けた骨粗鬆症男性患者由来の骨生検の解析で、18ヵ月のPTH投与によって骨髄脂肪細胞数が減少することが確認されたことから(図)、PTHによる骨髄脂肪細胞分化に対する直接的な作用が示唆された。

### ■結論

PTHが骨髄間葉系前駆細胞の骨芽細胞への運命決定を制御することで、骨髄脂肪細胞への分化を抑制する。さらに、骨髄脂肪細胞は他の末梢脂肪細胞とは由来が異なり、RANKLを発現する可能性が示唆された。

### ■コメント

骨髄脂肪細胞がRANKLを発現する可能性のあることや、PTH治療を受けた患者では骨髄脂肪が減少することは既に報告されており、本論文はこれらの既報を再現する内容である。また、骨髄脂肪細胞で発現するRANKLがどの程度破骨細胞分化に影響するのかに関しては遺伝子改変マウスを用いた解析が必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

# スクレロスチンはヒト内皮細胞において血管新生を惹起する

## Sclerostin stimulates angiogenesis in human endothelial cells

Oranger A, Brunetti G, Colaianni G, Tamma R, Carbone C, Lippo L, Mori G, Pignataro P, Cirulli N, Zerlotin R, Moretti B, Notarnicola A, Ribatti D, Grano M, and Colucci S

*Bone* 101 : 26-36, 2017

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 背景

スクレロスチンは骨形成の抑制因子であり、骨細胞から分泌されるタンパク質として知られている。しかし近年、肥大軟骨細胞でも発現が確認された。肥大軟骨細胞は無血管性の組織である軟骨に毛細血管が入り込み、血流のある骨組織に置換される細胞であり、そのためスクレロスチンは血管新生の機能を有するのではないかと考えられた。

### 方法と結果

まず、ヒト臍帯静脈血内皮細胞 (HUVECs) の BrdU アッセイでスクレロスチンの添加により細胞増殖能を増加させることを示した。

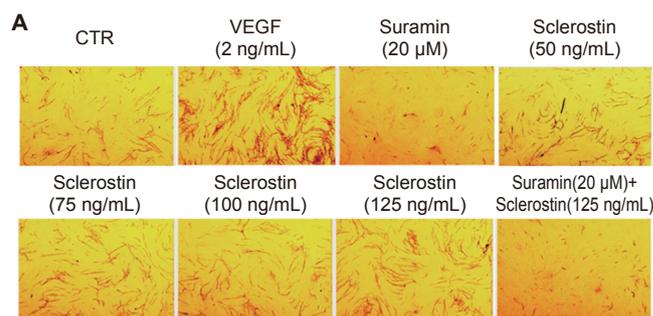
更にニワトリ漿尿膜 (CAM) を培養し、スクレロスチンを添加して立体顕微鏡で観察すると血管内皮増殖因子 (VEGF) を添加した条件と同様に血管新生が得られることを示した。

HUVECsの細管形成アッセイでは、スクレロスチンを添加培養することにより毛細血管用構造の形成や吻合細管のネットワークの形成を誘導し、毛細血管の増加、延長や吻合部の増加に寄与していることが確認された(図)。

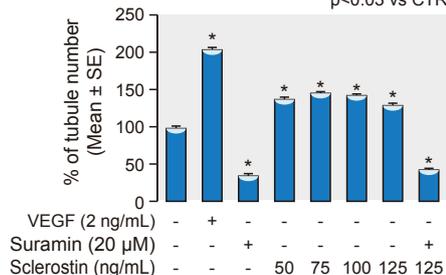
また、HUVECsをマトリゲル上で培養を行うと、スクレロスチン、VEGFを添加することで閉鎖メッシュの形成が促進されることが確認された。

定量PCR解析の結果、HUVECsにスクレロスチン添加培養を行うと、VEGFのmRNAの発現を上昇させ、また培養液内のVEGFのタンパク濃度上昇も確認された。更に同様の実験系で胎盤増殖因子 (PlGF) のmRNAレベル、タンパク量レベル、培養液中のタンパク濃度の上昇が確認できた。このことより、スクレロスチンはVEGF及びPlGFの産生及び分泌を促進させることが示された。さらに過去の報告で内皮細胞に発現し、血管新生に重要なLRP6の発現上昇も同様の系で確認された。

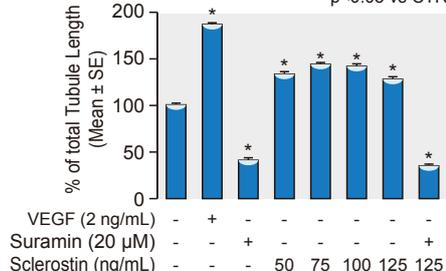
この結果からsiRNAを用いてHUVECsのLRP6発現をノックダウンすると、スクレロスチン投与下ではWnt経路の関連遺伝子であるβカテニンの発現には影



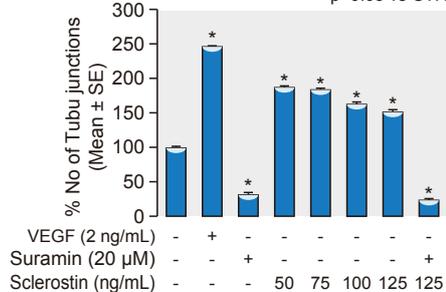
**B** \*p<0.03 vs CTR



**C** \*p<0.03 vs CTR



**D** \*p<0.03 vs CTR



【図】HUVECsのスクレロスチン投与における尿管新生の検討

(A)スクレロスチン投与下での血管新生の比較, (B)細管数の比較, (C)細管長の比較, (D)吻合部数の比較. VEGFをポジティブコントロール, スラミンをネガティブコントロールに使用.

響しないが、VEGFやPIGFはスクレロスチンを投与しても発現上昇が見られなかった。このことから、LRP6とスクレロスチンが結合することがWnt経路とは独立してVEGFやPIGFの分泌に重要であることが考えられた。

細胞遊走アッセイでは、スクレロスチンの投与によって破骨細胞及びその前駆細胞である単球の遊走能がそれぞれ15%と20%上昇することが示された。

## ■結論

スクレロスチンを血管新生における新規分子として*in vitro*で初めて示すことにより、血管新生と骨形成のカップリングに非常に重要な分子であると考えられた。

## ■コメント■

スクレロスチンが骨芽細胞の分化や活性を抑制するという機能だけでなく、血管新生を促進するという新しい機能を発見した重要な論文である。スクレロスチンが血管新生によって破骨細胞を凝集、増殖させ、骨吸収を起こさせる現象を*in vivo*で証明することにより、この仮説はより説得力のあるものとなり、更なる骨吸収のメカニズムを探る重要な手がかりになると思われる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 相馬 一仁

# ROR1-HER3-lncRNA シグナルは Hippo-YAP 経路を介して骨転移を制御する

## A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis

Li C, Wang S, Xing Z, Lin A, Liang K, Song J, Hu Q, Yao J, Chen Z, Park PK, Hawke DH, Zhou J, Zhou Y, Zhang S, Liang H, Hung M-C, Gallick GE, Han L, Lin C, and Yang L

Nature Cell Biology 19 : 106-119, 2017

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

### 背景

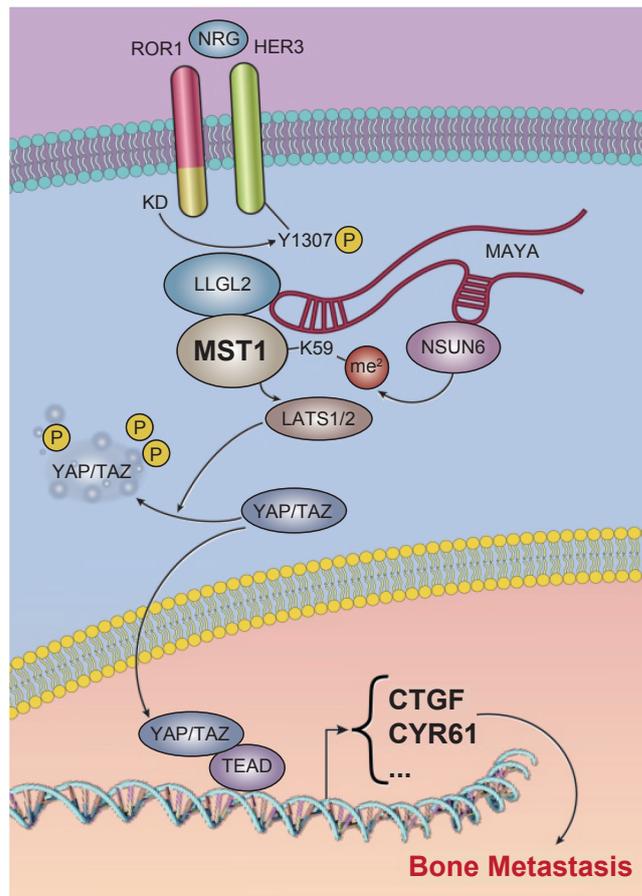
骨転移に関する研究は多大な進歩があったにもかかわらず、依然として臨床上の重要な課題である。著者らは、様々なタイプのがん細胞で発現することが報告されているオーファンチロシンキナーゼ型受容体ROR1と骨転移との相関を調べた。

### 方法と結果

著者らはデータベースから、ROR1発現がTNBC（トリプルネガティブ乳がん細胞）で高く発現し、患者の低生存率と相関することを見出した。骨転移性乳がん細胞株BoM-1833の培養上清を用い、破骨前駆細胞から成熟破骨細胞への分化過程に加えると分化が促進されたが、CRISPR-Cas9法によってROR1を欠損させたBoM-1833細胞由来の培養上清ではこの効果が確認されなかった。また、ROR1欠損BoM-1833細胞はヌードマウス心臓移植後の骨転移が有意に減少した。

そこで、著者らは質量分析法を駆使し、ROR1と相互作用する分子を探索したところ、HER3を同定した。ROR1がHER3とヘテロダイマーを形成することで、HER3の既知のリガンドであるNRG1 (Neuregulin-1) に結合し、HER3チロシン1307番目のリン酸化が誘導されることが証明された。また、NRG1はチロシン1307だけではなく、既知の4カ所のチロシンリン酸化も誘導したが、この4カ所のリン酸化は汎HER選択的阻害剤ダコミチニブによって阻害されたが、チロシン1307のリン酸化やROR1-HER3結合には影響しなかった。一方、ROR1のノックダウンはHER3チロシン1307リン酸化を消失させたがEGFR依存的リン酸化には影響しなかった。これらの結果から、乳がん細胞におけるNRG1誘導性ROR1-HER3経路はEGFR-SRC-METシグナルには非依存的であることが示唆された。

著者らはさらにROR1-HER3のがん細胞における詳細なシグナル伝達機構を調べた。ROR1は臓器発生において非古典的Wntシグナルを介してYAP経路を活性化することが報告されていることから、著者らはROR1欠損細胞におけるYAP1標的遺伝子の発現を調べたところ、



【図】本研究によって明らかにされた経路  
NRG1はROR1とHER3のヘテロダイマー化を促進してチロシン1307のリン酸化を誘導し、それによりBCAR3-LLGL2-MAYA-NSUN6複合体が形成され、MST1の59番目のリジンにジメチル化することで不活性化し、そのターゲットであるLATS1/2活性化が阻害され、YAPが安定化することでCTGFなどのYAP標的遺伝子発現が活性化され、破骨細胞分化や骨転移が促進される。

Hippo-YAP下流遺伝子の大多数の発現が抑制されており、ROR1-HER3シグナルの下流でHippo-YAP経路が活性化されることが示唆された。

EGFR非依存的なROR1-HER3によるHippo-YAP経路の活性化機構を調べるため質量分析法を使用し、HER3チロシン1307リン酸化がBCAR3によって認識され、さらにアダプタータンパク質のLLGL2がBCAR3依

存的にリクルートされることを同定した。NRG1 刺激によって ROR1 が LLGL2 の 499 番目チロシンのリン酸化を誘導し、このリン酸化 LLGL2 に Hippo 経路の重要な制御因子である MST1 がリクルートされる。この MST1 はこれまで未知であった 59 番目のリジン残基がジメチル化されており、このジメチル化に RNA 結合性メチルトランスフェラーゼである NSUN6 が必要であることが同定された。

さらに、NSUN6 が RNA 結合性タンパク質であることから、RNAi ライブラリを用いたスクリーニングによって lncRNA (長鎖ノンコーディング RNA) である LOC645249 (MNX1-AS1) がリン酸化 LLGL2 と NSUN6 の両者に結合して巨大な RNA タンパク質複合体形成を担うことを明らかにし、著者らはこの lncRNA を MAYA (MST1/2-antagonizing lncRNA for YAP activation) と命名した。すなわち、NRG1 は ROR1 と HER3 のヘテロダイマー化を促進して HER3 チロシン 1307 リン酸化を誘導し、それにより BCAR3-LLGL2-MAYA-NSUN6 複合体が形成される。これにより NSUN6 が MST1 リジン 59 におけるジメチル化を誘導し、スレオニン 183 の自己リン酸化が抑制されることで不活性化されることから、MST1 のターゲットである LATS1/2 による YAP リン酸化・分解も阻害され、YAP が安定化することで CTGF などの YAP 標的遺伝子発現が活性化され、破骨細胞分化や骨転移が促進されると考えられる。実際に、MAYA をノックダウンした BoM-1833 細胞の培養上清は破骨細胞分化や骨吸収を上昇させず、移植したマウスでは骨転移が減少し、海綿骨量や骨梁構造、破骨細胞面が正常に維持されていることが明らかになった。さらに、BoM-1833 細胞を移植した後に MAYA を標的とする LNA を経静脈的に投与すると骨転移が有意に抑制された。

これらの結果と一致して、ROR1 発現、HER3 のリン酸化チロシン 1307、MAYA 発現も、乳がんの転移や臨床転帰不良と相関することから、がん細胞特異的な ROR1-HER3 と Hippo-YAP 経路の制御連携機構が証明され、骨転移などの重要な治療標的であることが示唆された。

## ■結論

ROR1-HER3 と Hippo-YAP 経路間のクロストークが、lncRNA 依存的に乳がんの骨転移を促進する。

## ■コメント

乳がん細胞での ROR1-HER3 による Hippo-YAP 経路活性化の全貌が明らかにされた。現在、HER2 陽性乳がんや非小細胞肺がんの治療法として、HER2 や EGFR をターゲットとした治療法が一般的であるが、初期耐性や獲得耐性を形成してしまう例が少ないこと、TNBC に対する特異的な治療方法が存在しないことから、これらの難治性のがんに対する、ROR1-HER3-MAYA-Hippo 経路を標的とした新たな治療法の確立が求められる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人、中島 友紀

# 二種類の組織常在前駆細胞は異所性骨化において異なる表現型を誘導する

## Two tissue-resident progenitor lineages drive distinct phenotypes of heterotopic ossification

Dey D, Bagarova J, Hatsell SJ, Armstrong KA, Huang L, Ermann J, Vonner AJ, Shen Y, Mohedas AH, Lee A, Eekhoff EMW, van Schie A, Demay MB, Keller C, Wagers AJ, Economides AN, and Yu PB

*Science Translational Medicine* 8 : 366ra163, 2016

2016 © The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science.

### 背景

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP) は外傷やウイルス感染により筋などの軟組織に異所性骨化を生じる疾患である。BMP 受容体の一つ、*ACVR1* の変異により過剰な BMP シグナルが生じることが異所性骨化の原因である。骨化に関わる細胞の表面マーカーの解析などを通じて異所性骨のもととなる前駆細胞の同定が試みられてきたが、不明な点が多い。著者らは、異所性骨化が骨格筋だけでなく、腱や靭帯、関節にも起こることに注目し、組織特異的に変異型 *ACVR1* を発現するマウスを用いて前駆細胞の解析を行った。

### 方法と結果

最近、FOP モデルマウスとして Cre 依存的に変異型 *ACVR1* を発現するマウスが開発された (*ACVR1<sup>IR206H/FIEEx/+</sup>* マウス)。この系とタモキシフェン投与により Cre 組換えを誘導する系を組み合わせることで、異所性骨化の自然発症を誘導できることが報告されている (Hatsell, *Sci. Transl. Med.*, 2015)。

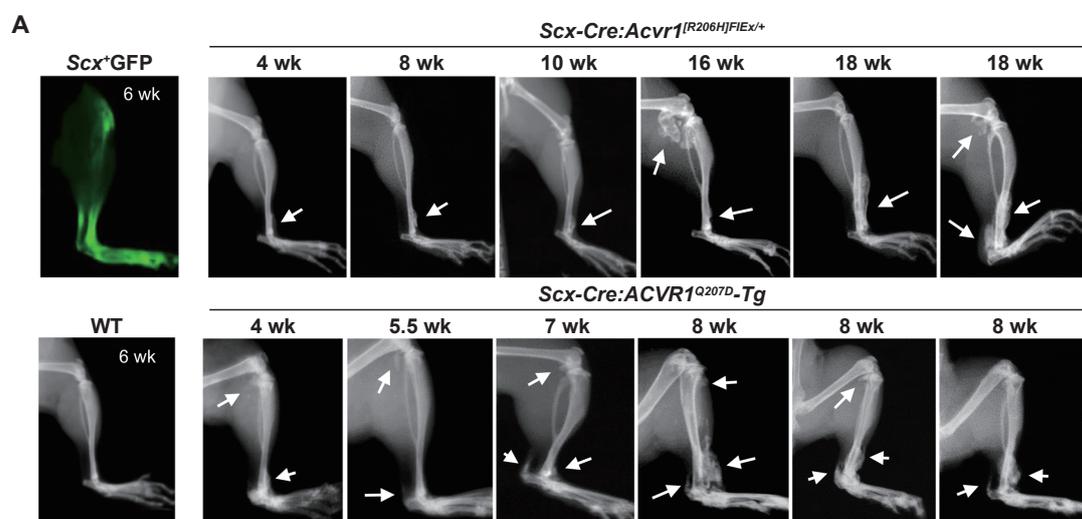
著者らは *ACVR1<sup>IR206H/FIEEx/+</sup>* マウスと腱・靭帯特異的に Cre を発現するマウス (*Scx-Cre* マウス) を交配すること

でこれらの組織特異的に変異型 *ACVR1* を発現するマウスを作成した。このマウスでは膝関節や足関節付近に異所性骨化の自然発症が見られた (図 A)。組織学的には腱や靭帯が軟骨内骨化により骨組織に置換されていた。軟骨細胞の全ては *Scx* 陽性であった。

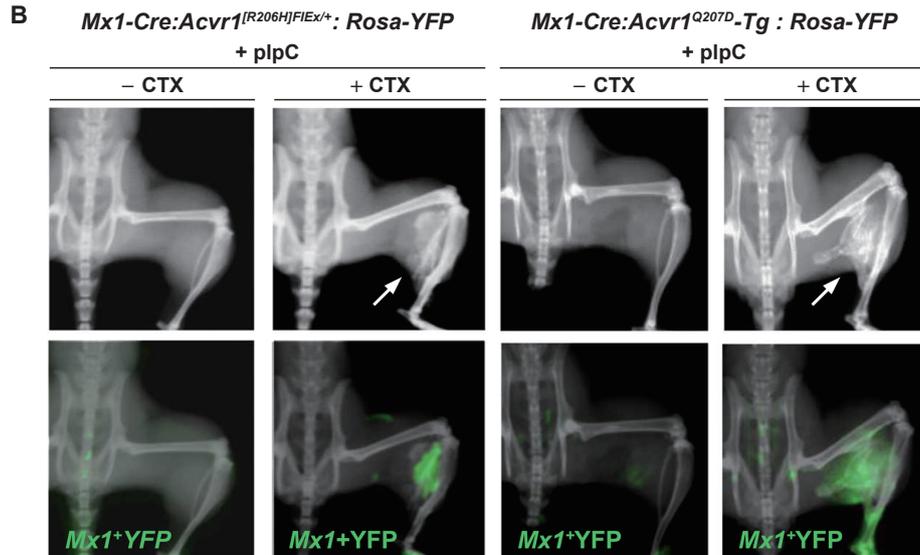
筋組織で変異型 *ACVR1* を発現させるために、*Mx1-Cre* マウスと *ACVR1<sup>IR206H/FIEEx/+</sup>* マウスを交配し、得られたマウスに pIpC を投与し、Cre を誘導した。このマウスでは異所性骨化の自然発症が見られなかったものの、カルディオトキシンの筋肉注射により骨格筋損傷を施すと骨格筋内に異所性骨を生じた (図 B)。異所性骨化に関わる軟骨細胞の全ては *Mx1* 陽性であった。*Mx1* は血球細胞などでも広く発現が認められる一方、骨格筋間質細胞の 30 ~ 50% しか *Mx1* 陽性でなかった。血球系細胞の関与を検討するために骨髄移植を行なったところ、変異型 *ACVR1* を発現する血球細胞の関与は否定的であった。

骨格筋や血管など様々な組織に特異的に Cre を発現するマウスと *ACVR1<sup>IR206H/FIEEx/+</sup>* マウスを交配し、異所性骨化を検討した結果、*Mx1-Cre* マウスと *Scx-Cre* マウスの場合のみ異所性骨化を認めた。

近年、変異型 *ACVR1* を発現するヒトやマウスの細胞



【図 A】 腱・靭帯特異的に変異型 ALK2 を発現するマウスは骨端付近に異所性骨化を自然発症した



【図B】 血球系や骨格筋で変異型ALK2を発現するマウスに薬剤誘導性の筋損傷を施すと、骨格筋内に異所性骨を生じた

ではアクチビンに対する反応性が相次いで報告されている (Hatsell, *Sci. Transl. Med.*, 2015; Hino, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015)。これらの報告と同様、変異型 *ACVR1* を発現する *Scx* 陽性細胞や *Mx1* 陽性細胞においてアクチビン反応性の上昇を認めた。

## ■結論

本研究により筋や腱・靭帯などの組織に特異的に存在する前駆細胞がそれぞれの組織における異所性骨化のもととなることが明らかにされた。

## ■コメント■

かつては異所性骨の前駆細胞の検討はBMPの局所注射やBMPの過剰発現マウスにより行われていたが、FOPとはメカニズムの異なる骨化であり、前駆細胞の同定には至らなかった。本研究により部位により異所性骨化の前駆細胞が異なることが示された。これらの細胞が均一な細胞集団であるのか、または性質の異なる複数の細胞種を含むのか、さらなる検討が必要である。

骨化に先行する受傷部位のフレアアップと呼ばれる炎症反応もFOPの特徴である。免疫細胞における変異型 *ACVR1* の機能については不明な点が多く、興味深い点である。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀

トランプ大統領の支持率低下が止まらない。7月24日現在ですでに危険水域と言われる36%となっており、この支持率は2期目のニクソン大統領が辞任する直前の42%をも下回る。また重要メンバーの辞任も相次いでいる。くしくも日本でも本人と閣僚らの失言により安倍首相の支持率が急速に低下し、ある調査では支持率30%を切っているという記事も目にする。これらのデータはトランプ政権および安倍政権が重大な危機に陥っており、政権交代が間近に迫っているかのように思わせる。しかし現実にはそういった事態はほぼ起こらない。なぜなら、トランプ大統領は議会で過半数を占める共和党議員の支持があり、また安倍首相も国会で圧倒的多数を占めるのは与党議員だからである。もう一つの大きな理由として、政権がもしも倒れてもその次を引き継ぐ有力な政治家が見当たらないことである。この点でもトランプ大統領と安倍首相はよく似た状況にある。トランプ大統領の場合、このまま経過すれば2020年の大統領選挙には自動的に共和党の大統領候補にノミネートされることになっている。したがってトランプ大統領の2期目就任を阻止するためには、共和党と相対する野党民主党から有力な候補者が選ばれ、その候補者が本選でトランプ大統領を破らなければならない。では民主党にはどのような大統領候補者がいるのであろうか？現在アメリカで噂されている民主党の大統領候補者としては以下の人達が挙げられている。

### 1. エリザベス・ウォーレン (Elizabeth Warren)

彼女(写真)はマサチューセッツ州選出の上院議員、元ハーバード大学法学部教授である。2016年の民主党予備選挙にヒラリー・クリントンの対抗馬として出なかったことは今でも大きな謎であるが、2020年の選挙においては民主党の最も有力、かつ期待される候補者である。金融業界に対する容赦のない批判から左翼系に人気が高い。2020年には71歳となりやや高齢ではあるが、それでもトランプ大統領よりは3歳若い。

### 2. バーニー・サンダース (Bernie Sanders)

バーモント州選出の上院議員。2016年の民主党予備選挙で1200万票もの票を獲得し、ヒラリー・クリントンと歴史に残る激しい闘いの末に敗れたことはまだ記憶に新しい。彼は、民主党の根幹をなし、クリントン候補が支持を得ようともがいている若くて進歩的な投票者の心をつかんでいることが大きな強みである。ただ問題点として、次回の選挙(2019)では79歳になることであるが、もしウォーレンが出馬しないようであれば、多分もう一度出るのではと憶測されている。

### 3. コーリー・ブッカー (Cory Booker)

ニュージャージー州選出の上院議員。まだ47歳と若



By Tim Pierce, <https://www.flickr.com>

く、上院に3人いるアフリカンアメリカン議員の一人である。現時点では候補者としてそれほど有力ではないが、楽観的な見方として、進歩派と中道左翼系との懸け橋になりうるとみられているが、一方で企業との結びつきが強すぎるとの懸念もある。ダークホース的存在である。

### 4. ミシェル・オバマ (Michelle Obama)

言わずと知れたオバマ前アメリカ大統領夫人である。もし彼女が少しでも出馬の意思をほのめかせば、たちまちのうちに民主党候補者リストのトップに挙がることは確実と言われている。またオバマ前大統領は彼女が公的役割を担うことを徐々に好むようになってきていることも事実である。しかし彼女自身はそういった公的生活が MARIA とサーシャの二人の娘に及ぼす影響を考えて出馬を固辞しているが、次の選挙時には MARIA とサーシャはそれぞれ22歳と19歳となっており、問題は薄らぐと考えられ、民主党は彼女の出馬に強い希望をにじませている。

### 5. ジョー・バイデン (Joe Biden)

オバマ前大統領の副大統領。バイデン前副大統領は冗談半分に出るつもりはないと言っているが、決して出馬を完全否定はしていない。これまでも1988年と2008年に民主党候補者として出ているが失敗に終わっている。2016年にも彼は出馬意欲満々であったが、最愛の息子で民主党のホープであった、ビューをがんで失った悲しみを乗り越えることができなかった。彼ももし2020年に当選したとすると77歳と高齢になる点が問題である。

### 6. アンドリュー・クオモ (Andrew Cuomo)

ニューヨーク州知事。新聞によるとクオモは強力な民主党候補者ということになっている。確かに彼は巨大なリベラル志向の強いニューヨーク州の知事であり、彼自身も名門の政治家ファミリーの出であり、彼の父親

のマリオは3期にわたってニューヨーク州の知事を務めている。しかしながら彼が時代の要求にマッチするかどうかは大きな疑問とされている。なぜならニューヨーク市の市長でリベラル派であるブラシオと比較するとクオモは中道派としてとらえられているからである。

#### 7. カマラ・ハリス (Kamala Harris)

カリフォルニア州上院議員。彼女は上院での過半数議席確保に失敗して、失意にある民主党の期待の星である。オバマ前大統領も彼女を高く評価している。彼女は政治家になる前は法律家であり、母親はアメリカインディアン、父親はジャマイカンアメリカンである点も有利に働くと思われている。ただ彼女が2020年に出馬する意欲があるか否かは不明であり、また彼女に対する批判として政治経験が浅いと言われている。しかしオバマが2008年に彗星のごとく現れた時も同じような状況であったことを考えると、今後が大きく期待されている。

#### 8. ヒラリー・クリントン (Hillary Clinton)

彼女がもう一度出る可能性は十分にあると見られている。2008年にオバマに大敗北を喫した際にもヒラリーは大統領になることをあきらめたとされていたが、決してそうではなかった。また今でも金持ちでクリントンを信奉し、支持する投票者は数多く存在する。しかし2020年に出馬するとなると多くの障害が待ち受けて

いることも事実である。民主党員の中でも彼女を支持する声は多くはなく、またUSAToday/サフォーク大学が行なった調査でもヒラリーは2020年には出るべきではないとする意見が62%を占めている。

#### 9. オプラ・ウィンフリー (Oprah Winfrey)

アメリカで最も有名で、信頼されているアフリカンアメリカン女性テレビタレントの一人。2008年のオバマのキャンペーンではヒラリー・クリントンを打ち負かす原動力となり、トランプ現大統領もその影響力の強さに一目おいている。彼女は昨年11月にトランプが勝利してから息もできなくなったと嘆くほどに大のトランプ嫌いである。したがって現大統領をその椅子から引きずり下ろすために彼女が出馬に意欲を示す可能性は結構高いと推測されている。

まだ3年先の話であり、今後事態がどのように動くかは予断を許さないが、もし来年の中間選挙で共和党が敗北するようなことがあればトランプ大統領の弾劾が現実味を帯びることになり、政権は大きく揺らぎ2020年の大統領選挙にも大きな影響が出ることは必至である。しばらくはアメリカと日本の政治的動きから目を離せない。

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.63 : PDF magazine  
2017年8月3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-bjru005

[本文目次](#)