

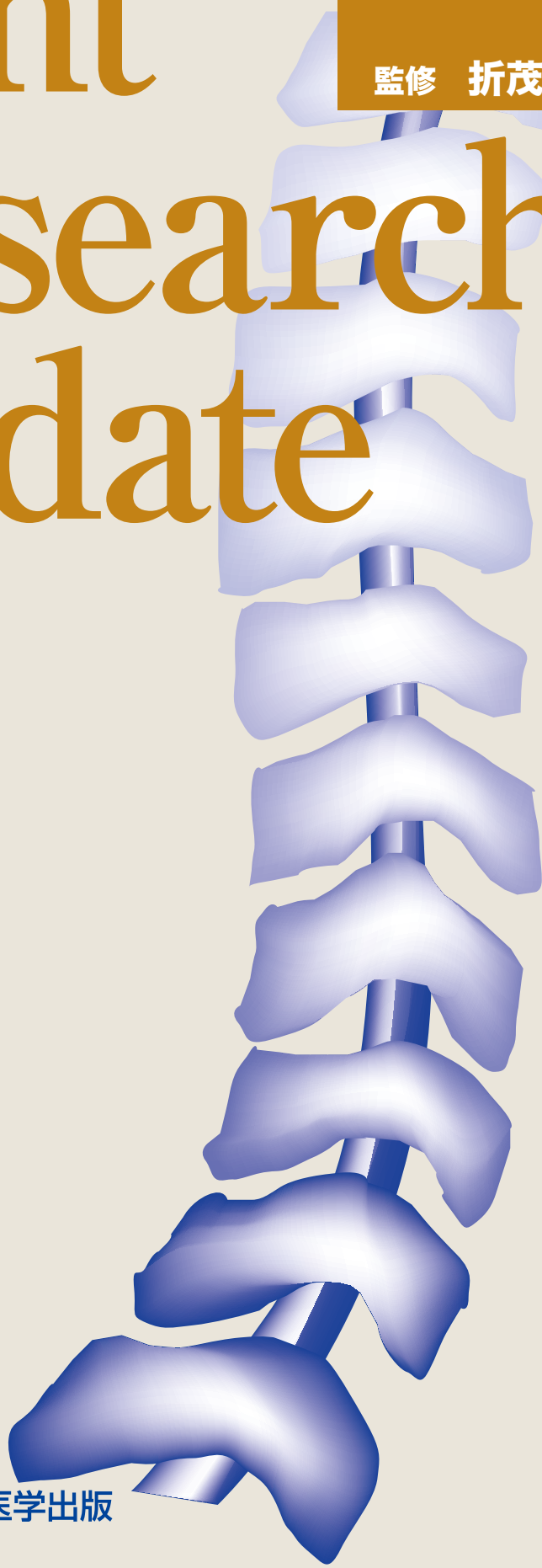
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 64
December
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

大阪大学大学院歯学研究科 生化学教室 特任教授
インディアナ大学医学部 血液腫瘍内科学 教授

(ABC 順)

本書は、PubMed（2017年3月～2017年8月）に登録された論文の中より、骨代謝およびリウマチ領域研究の注目すべき論文を選択し、その要旨をご紹介します。

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

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

また、掲載薬剤の一部には、本邦未承認薬が含まれている場合があります。

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

本文目次

本号では、臨床的研究20報と基礎的研究10報が取り上げられました。

臨床的研究の病因・病態では、肥満と大腿骨頸部強度、非糖尿病男性におけるインスリン抵抗性と皮質骨サイズ低下、椎体骨折の危険因子としての原発性アルドステロン症、慢性腎臓病患者におけるビタミンD充足状況と全死亡、甲状腺がんの骨イベントと死亡率、AIRE遺伝子変異に伴う単発性副甲状腺機能低下症の一家系、診断では、血清25水酸化ビタミンD濃度の測定法と生物学的活性に関する報告が取り上げられています。治療については、テリパラチドの投与方法と皮質骨多孔性、テリパラチドやデノスマブ終了後の骨粗鬆症治療の必要性、ビスホスホネートからテリパラチド、ロモソズマブへの切り替えの比較、注射ビスホスホネートに伴う急性期反応、国内多施設後ろ向き研究による顎骨壊死に関する調査結果、経口ビスホスホネート治療中の骨折と骨材料強度低下、抗スクレロシン抗体の成人低ホスファターゼ症患者に対する効果、リウマチの臨床では、免疫チェックポイント阻害薬治療後の関節リウマチおよび多発性筋痛症、関節リウマチにおける間質性肺疾患、早期関節リウマチ患者における整形外科関節手術の予測因子と術後アウトカム、若年発症関節炎と妊娠転機、関節リウマチに対するトファシチニブ単独、メトトレキサートとの併用、アダリムマブとメトトレキサートとの併用の比較、メトトレキサート投与に伴うリンパ増殖性疾患におけるリンパ球数変化、が取り上げられました。

基礎的研究では、骨細胞特異的WNT1による骨芽細胞機能制御、miR-23aクラスターによる骨芽細胞から骨細胞への分化促進、力学的負荷による骨形成における骨芽細胞と感覚神経系の相互作用、骨芽細胞におけるPlexin-B1の活性化による破骨細胞との接触反発制御、骨髄脂肪細胞の蓄積による骨形成の障害、前立腺がんの造骨性骨転移における血管内皮細胞の骨芽細胞への形質転換、アクチビンAによる進行性骨化性線維異形成症における軟骨形成促進、卵胞刺激ホルモンによる体脂肪の減少、X染色体優性低リン血症性くる病モデルマウスにおけるカルシトリオールの有用性、マラリア由来産物による骨髄内慢性炎症と骨量減少、が取り上げられました。

多彩で興味深い論文が多数紹介されており、読み応えのある内容となっています。

2017年12月

Bone & Joint Research Update

No. 64
December
2017

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

- 年齢, 性別, 脂肪分布に応じた肥満と大腿骨頸部強度との関連性 ————— 1
- 最大骨量をもつ年代の非糖尿病男性において, インスリン抵抗性は皮質骨サイズ低下に関連する ————— 2
- 椎体骨折のリスク因子としての原発性アルドステロン症 ————— 3
- 慢性腎臓病患者におけるビタミンD充足状態と全死亡: システマティックレビューと用量応答性メタ解析 ————— 4
- 甲状腺癌の骨イベントと死亡率: 地域住民ベースの検討 ————— 5
- エクソーム解析によって同定された AIRE 遺伝子変異に伴う単発性副甲狀腺機能低下症の一家系 ————— 6

B 診断

- 血清 25 水酸化ビタミンD濃度の測定法とビタミンDの生物学的活性の関係 — 7

C 治療

- テリパラチドの連日投与に伴い皮質骨多孔性は増加するが, 週1回投与では増加しない ————— 8
- テリパラチドやデノスマブ終了後に適切な骨粗鬆症治療を行う重要性 — 9
- 閉経後骨粗鬆症女性に対する経口ビスホスホネート製剤からロモソズマブ (抗スクレロシンモノクローナル抗体) かテリパラチドへの切り替えの比較: 第Ⅲ相オープンラベルランダム化試験, STRUCTURE 試験 — 10
- 骨粗鬆症女性患者におけるビスホスホネート製剤 (BP) 投与歴の有無と静注製剤 ZOL (Zoledronate)・IBN (Ibandronate) 初回投与の急性期反応の関連因子 ————— 12
- 一期的創閉鎖と休薬により MRONJ を回避できるか—経口ビスホスホネート関連顎骨壊死の抜歯後リスク, 多施設過去起点調査より ————— 13
- 経口ビスホスホネート治療中の骨折は骨材質強度の低下と関連する — 14
- 抗スクレロシンモノクローナル抗体 BPS804 の成人低ホスファターゼ症患者に対する効果 ————— 15

D リウマチの臨床

- 免疫チェックポイント阻害薬治療後に生じる関節リウマチおよび多発性筋痛症 ————— 16
- 関節リウマチに関連する間質性肺疾患の集団ベースコホート研究: 合併症と死亡率 ————— 18
- 早期関節リウマチ患者の20年間に於ける整形外科関節手術の予測因子及び術後アウトカムの解析 ————— 19
- 若年発症関節炎と妊娠の転機: 集団ベースコホート研究 ————— 20
- 関節リウマチ患者におけるトファシチニブ単剤, トファシチニブとメトトレキサート併用, おびアダリムマブとメトトレキサート併用の有効性と安全性 (ORAL 治療戦略): 3b/4 相, 二重盲検, 直接比較, 無作為化比較試験 — 22
- メトトレキサートで治療中の関節リウマチ患者でのリンパ増殖性疾患におけるリンパ球数変化の異なるパターン ————— 23

II 基礎的研究

A 骨芽細胞と骨・軟骨形成、骨基質蛋白

- 骨細胞特異的 WNT1 は骨恒常性維持において骨芽細胞の機能を制御する —— 24
- miR-23a クラスターは骨芽細胞において TGF- β シグナルを制御することで骨細胞への分化を促進する —— 26
- 感覚神経での NGF-TrkA シグナルは骨格が機械的負荷に適応するために必要である —— 28
- 光遺伝学による Plexin-B1 の活性化によって明らかとなった破骨細胞と骨芽細胞における細胞間の接触反発作用 —— 29
- 肥満や加齢による骨髄脂肪細胞の蓄積は幹細胞に基づく造血再生や骨の治癒を障害する —— 31
- 血管内皮細胞の骨芽細胞への形質転換が前立腺がんの造骨性骨転移を成立させる —— 33
- アクチビン A は mTOR シグナルを活性化し、進行性骨化性線維異形成症における軟骨形成を促進する —— 35

B ホルモンとサイトカイン

- 卵巣刺激ホルモン (FSH) の阻害は熱発生効率の高い脂肪組織形成を誘導し、体脂肪を減少させる —— 37
- X 染色体優性低リン血症性くる病モデルマウス: *Hyp* マウスに対するカルシミメティック: R568 とカルシトリオールの効果の比較検討 —— 39

C 炎症・免疫と骨

- マラリア原虫由来産物が骨髄に残留し、慢性的な骨減少を促進する —— 41

U.S.A. Hotline トランプ大統領のアジア歴訪の評価 —— 42

年齢，性別，脂肪分布に応じた肥満と大腿骨頸部強度との関連性

Association between obesity and femoral neck strength according to age, sex, and fat distribution

Kim H, Lee SH, Kim BJ, and Koh JM

Osteoporosis International 28 : 2137-2146, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

研究目的

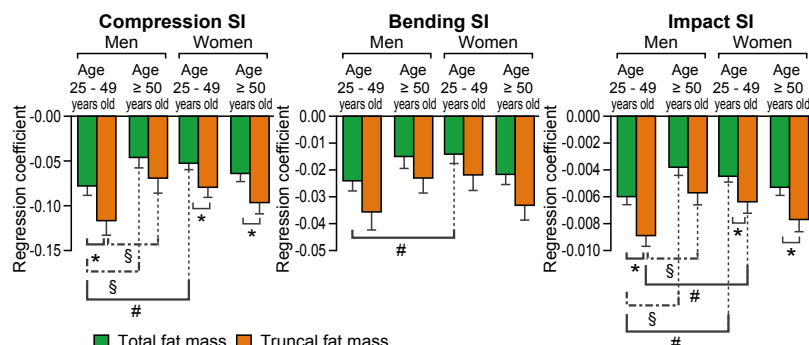
脂肪組織は骨代謝を制御するが，全身肥満と腹部肥満と骨の健康との関連性については不明である。本研究の目的は肥満と大腿骨近位部骨折リスクを反映する大腿骨頸部強度から算出される指標との関連性について検討することである。

方法

本研究は韓国国民健康栄養調査のデータを用いて解析した集団ベースの横断研究である。解析対象者は体組成と大腿骨骨密度，ジオメトリの情報が得られた3,305人のうち，悪性腫瘍歴，肝障害（ASTあるいはALTが100 IU/L超），腎障害（eGFR 60 mL/min/1.73m²未満），ビスホスホネートやホルモン補充療法などの骨代謝に影響する治療を受けているものを除いた2,567人である。全身肥満の指標として総脂肪量（total fat mass, TFM），脂肪率（percentage fat mass, pFM），腹部肥満の指標として体幹部脂肪量（truncal fat mass, TrFM）を評価した。腹部肥満の身体計測臨床指標として，ウェスト周囲径，内臓脂肪指標，コニシティ指標，ウェスト身長比を算出し用いた。大腿骨頸部強度合成指標として，圧縮強度指標（compression strength index, compression SI），曲げ強度指標（bending SI），衝撃強度指標（impact SI）を平均大腿骨幅，大腿骨軸長，身長，体重，大腿骨頸部骨密度から算出した。年齢（25～49歳，50歳以上），性別に応じて4群にグループ分けし，脂肪指標と大腿骨頸部強度合成指標との関連性と年齢，性別ごとの脂肪指標の大腿骨頸部強度合成指標への寄与度を検討した。

結果

年齢，身長，体重，eGFR，飲酒，喫煙，運動習慣，25（OH）Dにて補正した重回帰分析において，TFM，pFMとTrFMはすべての大腿骨頸部強度合成指標と有意な負の相関を認めた。ほとんどの腹部肥満の身体計測臨床指標は，25～49歳の女性を除いて年齢や性別に関わらず大腿骨頸部強度合成指標と負に相関した。男性では，TFMの大腿骨頸部強度合成指標への負の寄与度は50歳以上よ



【図】年齢，性別，脂肪分布に応じた総脂肪量，体幹部脂肪量の大腿骨頸部強度合成指標への寄与度の比較
*は総脂肪量と体幹部脂肪量との間に統計学的有意差があることを示す。\$は25～49歳と50歳以上のグループ間に統計学的有意差があることを示す。#は性別間に統計学的有意差があることを示す。SI, strength index

りも25～49歳で有意に強かった。TFMの大腿骨頸部強度合成指標への負の寄与度は女性よりも男性で強かった。25～49歳の男性と両方の年代の女性においてTrFMはTFMよりも大腿骨頸部強度への負の影響は強かった（図）。

結論

全身肥満と腹部肥満の指標は大腿骨頸部強度と負の相関があり，それらの骨の健康への寄与度は年齢，性別，脂肪分布によって異なることが示唆された。

コメント

古くから体重は骨強度に影響する因子として知られている。脂肪組織から分泌されるアディポカインが骨代謝に影響することが報告されてから，脂肪組織の体重とは独立した骨への影響に注目が集まっている。本研究では，すべての脂肪指標と大腿骨頸部強度指標とのあいだに負の相関を認めており，脂肪組織蓄積は骨折リスクに寄与していることが示唆される。さらに，脂肪組織の大腿骨頸部強度への影響は年齢や性別により寄与度が異なり，女性よりも男性の方が脂肪蓄積の影響を受けやすく，特に高齢男性の方がより強く影響を受けるということから，高齢男性における肥満（特に体幹部肥満）は骨折リスク上昇に繋がると考えられる。したがって，骨の健康を護るという観点からも単に体重を減らすというだけでなく，体幹部脂肪を減らすことが重要な日常診療のポイントとなると考えられる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

最大骨量をもつ年代の非糖尿病男性において、インスリン抵抗性は皮質骨サイズ低下に関連する

Insulin resistance is associated with smaller cortical bone size in nondiabetic men at the age of peak bone mass

Verroken C, Zmierzczak H-G, Goemaere S, Kaufman J-M, and Lapauw B

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 : 1807-1815, 2017

© 2017 Endocrine Society

■背景と研究目的

2型糖尿病では骨密度が維持されているにも関わらず骨折リスクが上昇している。この矛盾は骨構造や材質特性に影響するインスリン抵抗性により一部説明できるかもしれないが、インスリン抵抗性と骨ジオメトリの関連性を検討した研究はほとんどない。本研究の目的は最大骨量をもつ年代の非糖尿病男性のコホートにおけるインスリン抵抗性と骨ジオメトリとの関連性を検討することである。

■方法

25～45歳の非糖尿病男性996人を対象として、生活習慣、性ホルモン、体組成や遺伝的背景に焦点をあてた横断的集団ベース兄弟対研究である。インスリン抵抗性指標として空腹時血糖、インスリン濃度からhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)を算出した。骨ジオメトリは橈骨遠位端と橈骨と脛骨の骨幹部における末梢骨定量的CT (pQCT)によって評価した。皮質骨指標として、皮質骨体積骨密度、皮質骨面積、皮質骨外膜周囲長、皮質骨内膜周囲長、皮質骨幅、骨強度指標 (SSI_p, polar strength strain index)を測定した。海綿骨指標として海綿骨体積骨密度と海綿骨面積を測定した。骨外膜周囲長で補正した骨内膜周囲長 (EC_{PC}, periosteal circumference adjusted for periosteal circumference)を評価した。HOMA-IRとpQCTによる骨指標との関連性を統計学的に検討した。

■結果

年齢、身長、体重で補正した重回帰分析において、HOMA-IRは橈骨遠位端の海綿骨面積と有意な負の相関を認めた (表)。さらに、HOMA-IRは橈骨と脛骨の骨幹

部における皮質骨面積、皮質骨外膜周囲長、皮質骨内膜周囲長、SSI_pと有意な負の相関を示した (表)。これらの関連性は体組成、骨代謝マーカー、筋肉量、筋機能、アディポネクチン、レプチン、insulin-like growth factor1や性ホルモンなどで補正した後も有意であった。

■結論

本検討では、最大骨量をもつ年代の非糖尿病男性において、インスリン抵抗性があると海綿骨量が少なく、皮質骨のサイズが小さいことが示された。この関係は様々な因子で補正しても有意差が認められたことから、インスリン抵抗性が独立して骨ジオメトリに影響していることが推察される。

■コメント

糖尿病患者では骨折リスクが上昇していることが明らかとなった。皮質骨サイズの減少や皮質骨多孔化などの骨構造に変化があることが報告されているが、その原因は不明である。インスリン抵抗性や高インスリン血症が骨に影響している可能性が考えられるが、糖尿病患者は高血糖や長期の高血糖、酸化ストレスにより産生されるadvanced glycation end productsの影響があるためインスリン抵抗性指標が骨構造に影響するかどうかを検討するのは難しい。本検討では高血糖による影響がない非糖尿病患者を用いた検討であり、インスリン抵抗性があると最大骨量を持つ年齢において海綿骨量や皮質骨サイズが小さいことが初めて明らかになった。したがって、この時期のインスリン抵抗性が将来の骨折リスクに影響している可能性が考えられる。今後、前向き研究によりこの年代のインスリン抵抗性が骨折リスクを上昇するか否かの検討が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

【表】 HOMA-IRと骨ジオメトリと強度を反映するパラメーターとの関連性

	Radius				Tibia			
	Model 1		Model 2		Model 1		Model 2	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Trabecular area	-0.17 (-0.23;-0.10)	<0.001	-0.09 (-0.16;-0.03)	0.006	—	—	—	—
Cortical area	-0.19 (-0.26;-0.13)	<0.001	-0.09 (-0.15;-0.03)	0.006	-0.19 (-0.25;-0.13)	<0.001	-0.08 (-0.14;-0.02)	0.005
Cortical thickness	-0.07 (-0.14;0.003)	0.059	-0.02 (-0.09;0.05)	0.611	-0.09 (-0.16;-0.02)	0.010	-0.02 (-0.08;0.05)	0.645
Periosteal circumference	-0.20 (-0.27;-0.14)	<0.001	-0.11 (-0.18;-0.15)	0.001	-0.20 (-0.26;-0.15)	<0.001	-0.12 (-0.18;-0.07)	<0.001
Endosteal circumference	-0.14 (-0.21;-0.07)	<0.001	-0.09 (-0.16;-0.01)	0.018	-0.13 (-0.20;-0.07)	<0.001	-0.10 (-0.16;-0.03)	0.004
EC _{PC}	0.05 (0.02;0.08)	0.001	0.02 (-0.006;0.05)	0.119	0.06 (0.03;0.10)	0.010	0.03 (-0.008;0.06)	0.139
SSI _p	-0.21 (-0.28;0.15)	<0.001	-0.10 (-0.16;-0.04)	0.002	-0.21 (-0.27;-0.16)	<0.001	-0.11 (-0.16;-0.06)	<0.001

Model 1: 年齢、身長、体重で補正。Model 2: 年齢、身長、総除脂肪量、総脂肪量で補正。CI, confidence interval

Keywords インスリン抵抗性, 骨ジオメトリ, 皮質骨, 海綿骨, HOMA-IR

[本文目次](#)

椎体骨折のリスク因子としての原発性アルドステロン症

Primary Aldosteronism as a Risk Factor for Vertebral Fracture

Notsu M, Yamauchi M, Yamamoto M, Nawata K, and Sugimoto T

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 : 1237-1243, 2017

© 2017 Endocrine Society

■背景

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA) は、二次性高血圧の原因の中で最も頻度の高い疾患である。アルドステロンは腎臓からのカルシウム (Ca) 排泄を促進し、骨密度を低下させ、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone: PTH) の分泌亢進を惹起することが報告されている。アルドステロンの過剰と骨密度の減少が相関するという観察研究が存在するが、PAが骨折のリスク因子であるかどうかは明らかではない。

■対象と方法

56名のPA患者と56名の年齢・性別が同等の健常人を対象とした。PAの診断に関しては、血漿アルドステロン濃度と血漿レニン活性の比が200以上の者をスクリーニング陽性とし、スクリーニング陽性者に対してさらに生理食塩水負荷試験、カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験を行って診断した。血液および尿の生化学検査、骨密度、X線撮影による椎体骨折の有無を評価した。PA患者と健常人を比較するとともに、多重ロジスティック解析を施行した。

■結果

PA患者は健常人に比して、収縮期および拡張期血圧、HbA1c、中性脂肪、尿中Ca排泄が有意に高値で、HDLコレステロールが有意に低値であった ($P < 0.05$)。一方、血中Ca濃度やPTH、骨密度には両群間で有意差を認めなかった。椎体骨折の有病率はPA患者で有意に高率であった (44.6% vs 23.2%, $P < 0.05$)。また、PA患者は、重症椎体骨折を有する頻度が高かった ($P < 0.05$)。年齢、性別、BMIで補正した多重ロジスティック解析では、PAは椎体骨折の存在と有意な関係性があった (オッズ比3.13, 95%信頼区間1.30 ~ 7.51, $P < 0.05$) (表)。この関係性は、さらに収縮期および拡張期血圧、HbA1c、中性脂肪、HDLコレステロールで補正してもなお有意であったが、尿中Ca排泄で補正するとその有意性は消失した (表)。

【表】 原発性アルドステロン症と椎体骨折の存在との関係性

OR (95% CI)	P Value	Adjusted Variables
2.67 (1.18–6.02)	0.018	None
3.13 (1.30–7.51)	0.011	Model 1
3.17 (1.28–7.84)	0.013	Model 1 + SBP
2.94 (1.19–7.26)	0.020	Model 1 + DBP
3.40 (1.34–8.61)	0.010	Model 1 + HbA1c
3.55 (1.43–8.84)	0.006	Model 1 + TG
3.13 (1.27–7.73)	0.013	Model 1 + HDL-C
2.84 (0.95–8.46)	0.062	Model 1 + uCa/uCr
2.09 (0.73–6.03)	0.173	Model 1 + L-BMD
2.40 (0.84–6.90)	0.103	Model1 + FN-BMD

Model 1: 年齢、性別、BMIによる補正。CI: 信頼区間、HDL-C: HDLコレステロール、OR: オッズ比、SBP: 収縮期血圧、TG: 中性脂肪

■結語

PAは血圧、HbA1c、脂質とは独立した椎体骨折のリスク因子であることが明らかとなった。また、骨折の重症度もPA患者では健常人に比して高度であった。今回の結果からは、尿中Ca排泄の亢進がPA患者における骨折リスク増大の一部を説明できるものと考えられた。一方、本検討ではPA患者の椎体骨折におけるPTHの関与は認められなかった。また、PA患者と健常人とで、骨密度に有意差を認めなかったことから、PA患者では骨密度ではなく骨質の低下により椎体骨折が惹起されることが考えられた。しかし、現在までアルドステロンの骨への直接的な効果はほとんど明らかとなっていない。

■コメント■

PA患者における椎体骨折のリスクを検証した貴重な報告である。本邦に約1,000万人もの罹患患者がいるとされる高血圧の約10%程度がPAであると報告されており、PA患者は非常に多い。PA患者の治療に当たっては、骨の評価も求められる。アルドステロンはCa代謝に影響することが報告されているが、その詳細な機序は必ずしも明らかではない。今後の研究により、アルドステロンと骨・Ca代謝との関係性が明らかとなることが望まれる。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

慢性腎臓病患者におけるビタミンD充足状態と全死亡：システマティックレビューと用量応答性メタ解析

Vitamin D status and all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A systematic review and dose-response meta-analysis

Jayedi A, Soltani S, and Shab-Bidar S

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 : 2136–2145, 2017

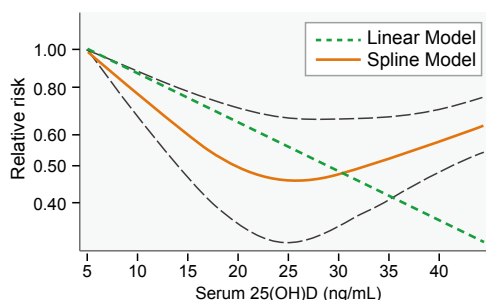
© 2017 Endocrine Society

■背景

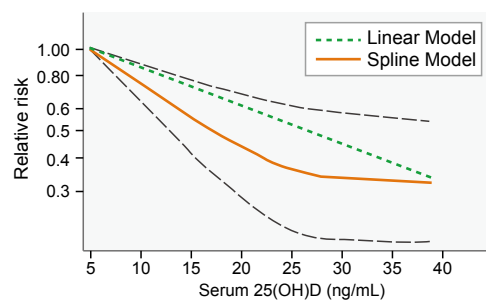
慢性腎臓病 (CKD) 患者ではビタミンD欠乏の有病率が高い。しかし、これらの患者において、25水酸化ビタミンD [25 (OH) D] の血清濃度を測定し、補正することに関して、あまり注目されてこなかった。われわれは、CKD患者における血清25 (OH) D濃度と全死亡リスクとの関連を検討した。

■方法と結果

開始から2016年11月までのMEDLINEおよびEMBASEを用いて体系的検索を行った。また、関連するすべての論文や総説の文献リストを検索した。CKD患者において、3群またはそれ以上に層別化した25 (OH) D血清濃度に対して、推定死亡リスクを報告している前向きまたは後ろ向きコホート研究を選択した。結果を継続中として報告している研究も含めた。二人の研究者が別々に文献を分別・選択した。同定された1,281研究のうち、13の前向きコホート研究、2つの後ろ向きコホート研究、1つの症例対照研究が選択され、合計で7,517人の死亡を含む17,053人を対象とした。二人の著者が対象とした研究からデータを抽出し、ランダム効果モデルを用いて報告された推定リスクを統合した。全体の死亡に対する推定リスクは、重度の欠乏 (<10ng/mL) で1.63 [95%信頼区間 (CI), 1.32 ~ 1.94], 中等度の欠乏 (10 ~ 20ng/mL) で1.22 [95%CI, 1.09 ~ 1.35], 不足 (20 ~ 30ng/mL) で1.12 [95%CI, 1.06 ~ 1.18] であった。この結果は、透析患者において、より顕著であった。直線モデルでは、血清25 (OH) D濃度が10ng/mL上昇するごとに、全死亡リスクが21%減少していた (相対リスク比, 0.79; 95%CI, 0.70 ~ 0.87)。非直線モデルにおいても、血清25 (OH) D濃度<25 ~ 30ng/mLで同様の傾向が認められた。透析治療は研究間のばらつきの原因の1つであった。



【図1】CKD患者における全死亡リスクと血清25(OH)D濃度との用量応答関連(7研究より)
非直線モデルに対するP値は0.002。



【図2】CKD患者における全死亡リスクと血清25(OH)D濃度との用量応答関連(>40ng/mLの最高値群がある1研究[Ravani P, et al. *Kidney Int.* 2009;75:88-95]を除外後)
非直線モデルに対するP値は0.004。

■結論

血清25 (OH) D濃度の高値はCKD患者における全死亡リスクの低下と関連していた。しかし、われわれは、>35ng/mLに関して結論づけられるだけのエビデンスを持ち合わせていない。

■コメント

わが国でもようやく血清25 (OH) D濃度の測定が保険適応となり、ビタミンD不足・欠乏の判定指針が示された。CKDステージ2 ~ 3で1,25 (OH)₂D濃度が低下しはじめ、血清25 (OH) D濃度はCKDステージ4から低下することが多い。CKDに対するビタミンD補充については、これまで多くの報告があるが、大部分は血清25 (OH) D濃度の上昇、副甲状腺ホルモンの低下、骨密度の上昇などであり、死亡や心血管イベントなどのハードアウトカムをエンドポイントにした研究は少ない。統計学的に有意な有効性を認めるには症例数と時間を要することが最大の理由であろう。このような場合にメタ解析が有用で、本研究は対象をCKDに限定して解析している。血清25 (OH) D<25ng/mLにおいて、濃度が上昇するほど全死亡リスクは低下することが結論づけられたことから、CKD診療における血清25(OH)D濃度の測定の重要性が改めて示された。では、CKD患者において、日光浴やビタミンD補充は予後を改善させるのか、今後さらなる検討が必要である。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

Keywords ビタミンD, 慢性腎臓病, 全死亡リスク

[本文目次](#)

甲状腺癌の骨イベントと死亡率：地域住民ベースの検討

Skeletal complications and mortality in thyroid cancer: A population-based study

Choksi P, Papaleontiou M, Guo C, Worden F, Banerjee M, and Haymart M

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 : 1254-1260, 2017

© 2017 Endocrine Society

背景

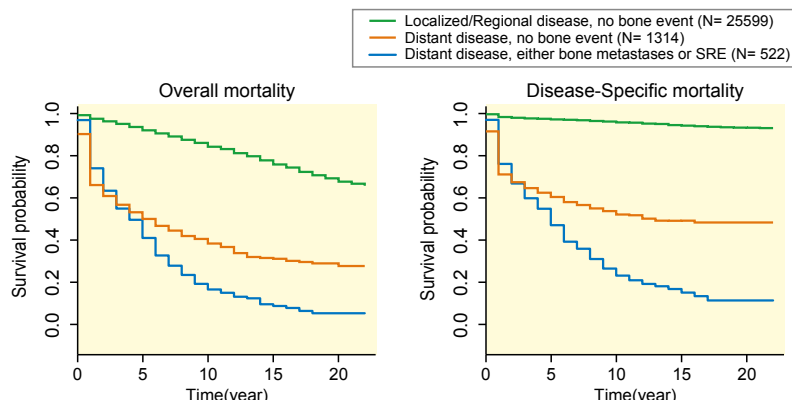
甲状腺癌の遠隔転移先として、肺に次いで2番目に頻度が高い部位は骨である。しかし、骨転移や骨関連事象について、甲状腺癌における包括的な検討はこれまでにない。

対象と方法

国立がん研究所のthe Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) と、米国の65歳超の約93%をカバーするMedicareデータベースがリンクしたSEER-Medicareデータセットが用いられた。1991年から2011年までに甲状腺癌と診断された患者のうち、骨転移をきたしやすい乳癌、前立腺癌、リンパ腫、骨髄腫を伴う患者や、欠測データは除外され、最終的に26,350例が解析された。組織型はICD-9により乳頭癌、濾胞癌、Hürthle細胞癌、髄様癌、未分化癌に分類された。腫瘍サイズや診断時の病期、さらに腫瘍の広がり（原発巣のみの限局性病変、所属リンパ節転移を有する局所病変、遠隔転移を伴う遠隔病変）について層別化された。骨イベントは、骨転移または骨関連事象（病的骨折、脊髄圧迫、放射線治療や骨手術を要する状態）の発症と定義された。

結果

コホートの平均追跡期間は74ヵ月、患者の平均年齢は64歳であった。乳頭癌（82.1%）が最も多く、局所に限局した症例（61.8%）が多かった。1,173例（3.9%）に骨転移を生じ、1,661例（5.5%）に骨関連事象を認めた。骨転移をきたした症例のうち372例（32%）は骨関連事象も発症した。骨イベントの発生率は乳頭癌（6.9%）と比較して、濾胞癌（15.0%）、髄様癌（16.4%）で有意に高かった。Cox比例ハザード解析の結果、組織型、年齢、性、人種、病期で調整後も、骨イベントの存在は全死亡率〔ハザード比 2.14, 95%CI 1.94～2.36〕、または疾患特異性死亡率〔ハザード比 1.59, 95%CI 1.48～1.71〕に関与していた。遠隔転移を有し骨イベントを発症した群は、遠隔転移を有するが骨イベントを発症していない群と比較して、全



【図1】 限局性または局所病変で骨イベントなし、遠隔病変があり骨イベントなし、遠隔病変があり骨イベントありの患者の全死亡率についてのKaplan-Meier曲線

【図2】 限局性または局所病変で骨イベントなし、遠隔病変があり骨イベントなし、遠隔病変があり骨イベントありの患者の疾患特異的死亡率についてのKaplan-Meier曲線

死亡率、疾患特異的死亡率が有意に高かった（図）。このような骨イベントの全死亡率、疾患特異的死亡率への関与は、濾胞癌、未分化癌と異なり乳頭癌、髄様癌において認められた。

結論

一般住民ベースのコホート研究により、甲状腺癌において骨イベントは全死亡または疾患特異的死亡率の強い予測因子であることが示された。

コメント

本研究は一般住民データベースを用いた初めての大規模前向き研究である。骨転移や骨関連事象の発症は、遠隔転移を伴う患者内での検討においてさえ独立した予後不良因子であり、骨イベントが予後に与える影響が極めて大きいことが示された。甲状腺癌、特に濾胞癌、髄様癌では常に骨イベントを念頭に置く必要がある。乳頭癌や髄様癌では骨イベントが死亡率に関与するが、これに対処することで改善するかは不明である。今後は、甲状腺癌の骨イベントに対するデノスマブやビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬の効果について前向きな検討が必要である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和

エクソーム解析によって同定された *AIRE* 遺伝子変異に伴う単発性副甲状腺機能低下症の一家系

Exome sequencing reveals mutations in *AIRE* as a cause of isolated hypoparathyroidism

Li D, Streeten EA, Chan A, Lwin W, Tian L, Pellegrino da Silva R, Kim CE, Anderson MS, Hakonarson H, and Levine MA

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 : 1726-1733, 2017

© 2017 Endocrine Society

背景

副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンの分泌不全による低カルシウム血症を特徴とする疾患である。その病態には、頸部手術等を誘因とする続発性副甲状腺機能低下症や、種々の遺伝子変異に伴う先天性の副甲状腺機能低下症がある。先天性の副甲状腺機能低下症は、単発性あるいは全身疾患の一症状として認められる。多腺性自己免疫症候群1型 (autoimmune polyglandular syndrome, type 1 : APS-1) は、自己免疫異常により、皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全などの多様な病態を呈する疾患で、原因として autoimmune regulator (*AIRE*) 遺伝子の機能喪失変異が報告されている。APS-1は通常小児期に発症し、50歳代までに複数の徴候を示すことが知られている。

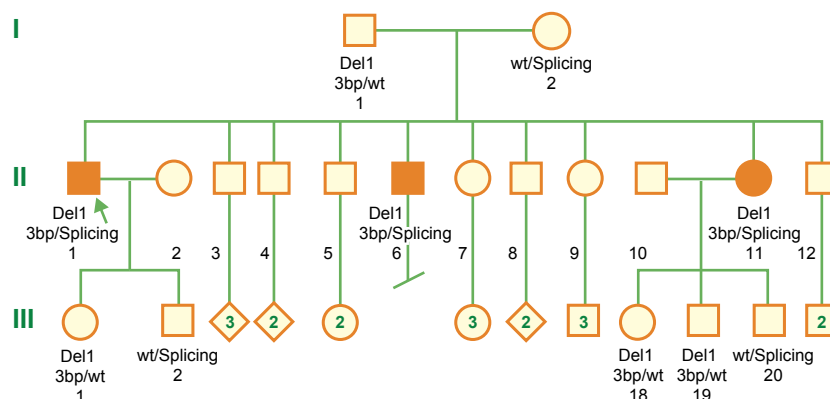
方法と結果

1) 対象と方法

小児期に副甲状腺機能低下症と診断され治療継続中の兄弟 (63歳男性, 57歳男性) とその妹 (53歳女性) の3症例を対象に、遺伝子検査を施行した。先天性の副甲状腺機能低下症の代表的な原因遺伝子である *CASR*, *PTH*, *SOX3*, *GCM2*, *GNA11* 遺伝子に対するサンガーシーケンシングにより変異が同定されなかったため、エクソーム解析を施行した。

2) 結果

エクソーム解析の結果、3症例が *AIRE* 遺伝子の既報の2種の変異, c.967_979delCTGTCCCTCCGC と c.995+ (3_5) delGAGinsTAT の複合ヘテロ接合体であることが明らかとなった (図)。非罹患者である両親、およびこれらの患者の子供は片方の変異のみを有していた (図)。妹には早発閉経に対するホルモン補充療法の既往があったが、残りの兄弟に他の内分泌疾患の合併を認めなかった。兄弟の血清を用いた免疫検査では、抗 *INF-α* 抗体が陽性であった。



【図】単発性副甲状腺機能低下症を呈する患者の家系図

II-1, II-6, II-11は小児期に副甲状腺機能低下症を発症した。エクソーム解析により、これらの患者は *AIRE* 遺伝子の13塩基欠失/スプライシング異常の複合ヘテロ接合体であることが明らかとなった。両親 (I-1, I-2)、子供 (III-1, III-2, III-18, III-19, III-20) は一方の変異を有していた。四角は男性、丸は女性、菱形は性別不明、罹患者は塗りつぶして表示。

結論

家族性副甲状腺機能低下症の家系に対するエクソーム解析の結果、APS-1の原因遺伝子として知られる *AIRE* 遺伝子変異が、単発性副甲状腺機能低下症の原因となることが示された。小児では *AIRE* 遺伝子変異による単発性副甲状腺機能低下症の報告があるが、本症例のように長期の観察期間において他の内分泌疾患を発症しない成人例は稀である。

コメント

先天性副甲状腺機能低下症の原因遺伝子はこれまでに多数報告されているが、既存の原因遺伝子に変異を認めず、特発性とされている症例も多い。本検討では、*AIRE* 遺伝子変異が成人の単発性副甲状腺機能低下症の原因となる可能性と、抗 *INF-α* 抗体の存在が *AIRE* 遺伝子変異を示唆する可能性が示されている。エクソーム解析などの遺伝学的検査手法の進歩により、特発性副甲状腺機能低下症の患者の病因が明らかされ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

血清25水酸化ビタミンD濃度の測定法とビタミンDの生物学的活性の関係

Comparison of total, free and bioavailable 25-OH vitamin D determinations to evaluate its biological activity in healthy adults: the LabOscat study

Peris P, Filella X, Monegal A, Gunañabens N, Foj L, Bonet M, Boquet D, Casado E, Cerdá D, Erra A, Gómez-Vaquero C, Martínez S, Montalá N, Pittarch C, Kanterewicz E, Sala M, Suris X, and Carrasco JL

Osteoporosis International 28 : 2457-2464, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

■背景

ビタミンD充足度は、血清25-水酸化ビタミンD [25 (OH) D] 濃度によって規定される。血中の25 (OH) Dは85～90%がビタミンD結合蛋白 (DBP) に、10～15%がアルブミンにそれぞれ結合し、遊離型は1%未満である。遊離25 (OH) DがビタミンDの作用を決定すると推定される。一方アルブミンと25 (OH) Dの結合が弱いことから、遊離25 (OH) Dとアルブミン結合25 (OH) Dを合わせて生物学的利用可能 (bioavailable) 25 (OH) Dと呼んでいる。血清25 (OH) D濃度測定にはこれまで総25 (OH) D濃度が用いられてきたが、ビタミンD欠乏症の診断において遊離25 (OH) D濃度や生物学的利用可能25 (OH) D濃度が有用である可能性も示されている。本研究では、健康な閉経前女性を対象として、これら測定法の異なる25 (OH) D濃度とビタミンDの生物学的活性の指標である血清PTH濃度や骨代謝マーカーとの関係を検討した。

■方法と結果

1) 対象と方法

35歳から45歳の173人の健康な閉経前スペイン人女性を対象とした。早朝空腹時に採取された血液を用いて、総25(OH)D濃度(25-OHD_T)、PTH濃度、各種骨代謝マーカーを測定した。25-OHD_T、血清アルブミン濃度、ELISA法によって求めた血清DBP濃度をもとに、Poweらの方法(*N Engl J Med* 2013; 369: 1991-2000)を用いて、遊離25(OH)D濃度(25-OHD_F) および生物学的利用可能25 (OH) D濃度(25-OHD_B)を計算した。さらに、ELISA法によっても遊離25 (OH) D濃度(25-OHD_{F2})を測定した。

2) 結果

対象女性の62%で、25-OHD_Tが一般的にビタミンD欠乏症と考えられる20ng/mL未満であった。25-OHD_F、25-OHD_B、25-OHD_{F2}は、25-OHD_Tが20ng/mL未満の群で20ng/mL以上の群よりも有意に低値であったが、PTHや骨代謝マーカーは両群間に有意差を認めなかった。25-OHD_T、25-OHD_F、25-OHD_B、25-OHD_{F2}の間に、相互に有意な正の相関関係を認めた。また、PTHが70pg/mL以上の群では70pg/mL未満の群よりも25-OHD_Tと

【表】血清PTH濃度で分けた二群間の各パラメーターの比較(平均±標準誤差)

Variable	PTH ≥ 70	PTH < 70	p value
25-OHD _T (ng/mL)	15.37 ± 1.35	18.27 ± 0.5	0.047
25-OHD _{F2} (pg/mL)	3.4 ± 0.25	3.87 ± 0.08	0.0745
DBP (μg/mL)	284.77 ± 22.18	274.25 ± 8.41	0.6588
25-OHD _F (pg/mL)	4.29 ± 0.56	5.43 ± 0.22	0.0618
25-OHD _B (ng/mL)	1.71 ± 0.23	2.23 ± 0.09	0.0402
Bone ALP (ng/mL)	10.11 ± 0.77	9.29 ± 0.18	0.3003
PINP (ng/mL)	37.92 ± 2.71	37.59 ± 1.01	0.9086
OC (ng/mL)	16.64 ± 0.96	14.72 ± 0.37	0.0648
NTx (nM/mM)	36.12 ± 2.64	37.37 ± 1.37	0.6779
CTx (ng/mL)	0.31 ± 0.03	0.27 ± 0.01	0.1361

血清PTH濃度が70 pg/mL以上の群では70 pg/mL未満の群よりも血清25-OHD_Tと25-OHD_Bが有意に低値であった。

25-OHD_Bが有意に低値であった(表)。25-OHD_TとPTHは弱い相関関係にあり($r=-0.136$, $p=0.08$)、両者のプロット図における変曲点を分節回帰分析によって求めたところ、 14 ± 2.29 ng/mLとなった。25-OHD_F、25-OHD_B、25-OHD_{F2}とPTHの間に有意な相関関係はなく、変曲点も得られなかった。以上より、25-OHD_TはビタミンD欠乏症の指標として適しており、従来の20 ng/mLではなく15ng/mLがより良いカットオフ値と考えられた。

■結論

健康な閉経前女性のビタミンD欠乏症の診断において、DBPの影響を考慮した25 (OH) D濃度は、総25 (OH) D濃度と比べて特に優れているわけではないと考えられた。

■コメント■

本研究では、健康な閉経前女性のビタミンD欠乏症の指標として総25(OH)D濃度を用いる妥当性が示されている。血清中の総25 (OH) D濃度は、年齢、人種、合併疾患などによるDBP濃度の変化に影響を受けることが知られている。一方、現行のDBP濃度測定方法に問題がある可能性も指摘されている。したがって、当面は従来の総25 (OH) D濃度を用いてビタミンD充足度を判断することになると予想される。また、本研究で示されているように、ビタミンD欠乏症のカットオフ値となる総25 (OH) D濃度については集団ごとの検討が必要と考えられる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

Keywords ビタミンD欠乏症, 25水酸化ビタミンD, ビタミンD結合蛋白

[本文目次](#)

テリパラチドの連日投与に伴い皮質骨多孔性は増加するが、週1回投与では増加しない

Increased cortical porosity is associated with daily, not weekly, administration of equivalent doses of teriparatide

Zebaze R, Takao-Kawabata R, Peng Y, Zadeh AG, Hirano K, Yamane H, Takakura A, Isogai Y, Ishizuya T, and Seeman E

Bone 99 : 80-84, 2017

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc.

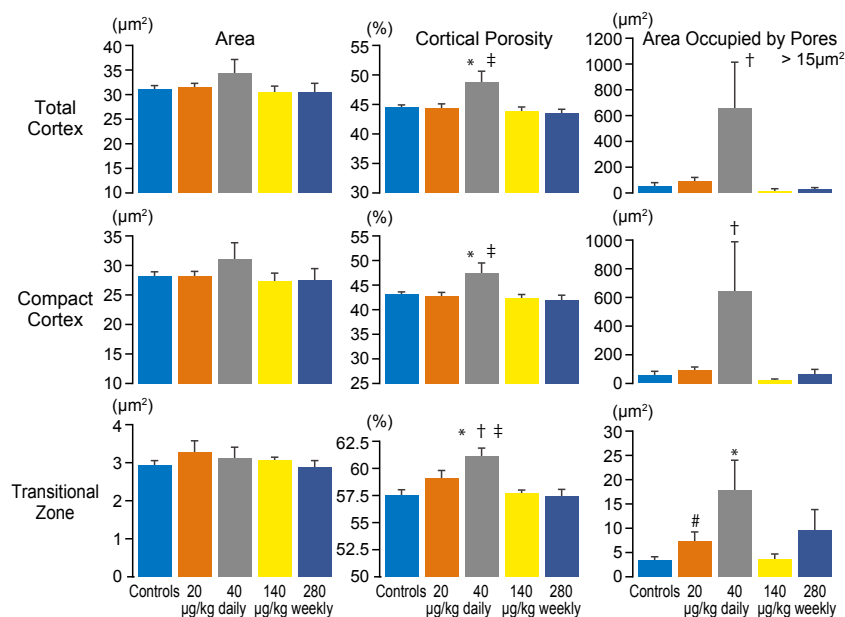
背景

テリパラチドは、持続投与に対して間欠投与で骨形成効果が優位となる。しかしながら連日投与により多孔性が増加することが報告されている。本研究では、テリパラチドの週1回投与では、連日投与と比較して皮質骨多孔性の増加の程度が低くなる、と仮説を立てて検証を行った。

方法と結果

17匹のニュージーランドホワイトウサギ(6ヵ月齢、雌)を以下の5群に分けて、一ヵ月間のテリパラチド[human PTH (1-34)]治療を実施した。①対照(vehicle投与)群(n=4)、②20 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群(n=3)、③40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群(n=3)、④140 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群(n=3)、⑤280 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群(n=4)。Ex vivoで大腿骨近位部のX線マイクロCT画像を取得した(15 $\mu\text{m}/\text{voxel}$)。大腿骨骨幹部中央より10mmを解析対象とし、StrAx 1.0を用いて、皮質骨をcompact cortex(以下、緻密皮質骨)、transitional zone(以下、移行帯)に区分し、全皮質骨、緻密皮質骨、移行帯について、それぞれ皮質骨断面積、皮質骨多孔性、孔面積を解析した。

対照群と比較して、20 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群では、移行帯における多孔性が3.0%高く($p=0.09$)、40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群では、多孔性が全皮質骨において8.7%高く($p=0.04$)、移行帯において5.7%高かった($p=0.007$)。連日投与では、孔面積 $>15 \mu\text{m}^2$ となる孔の割合が高く、特に移行帯においては、20 $\mu\text{g/kg}$ および40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群で、対照群と比較しそれぞれ2倍($p=0.06$)および5倍($p=0.04$)に多孔性が増加した。140 $\mu\text{g/kg}$ および280 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群では、いずれにおいても多孔性の増加は見られなかった。各群間において、全皮質骨、緻密皮質骨、移行帯の皮質骨断面積に有意差は見られなかった(図)。



【図】[上段：全皮質骨] どの群間にも皮質骨断面積に有意差は見られなかった。皮質骨多孔性は、対照群と280 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群と比較して、40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群において高かった。孔面積 $>15 \mu\text{m}^2$ となる孔の占める面積は、140 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群と比較して40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群において高かった。[中段：緻密皮質骨] 全皮質骨における結果と同様であった。[下段：移行帯] どの群間にも皮質骨断面積に有意差は見られなかった。皮質骨多孔性は、対照群および週1回投与群と比較して、40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群において高かった。孔面積 $>15 \mu\text{m}^2$ となる孔の占める面積は、対照群と比較して連日投与群において高く、特に40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群において有意であった。(* $p<0.05$, 0.05 $<p<0.1$: テリパラチド投与群vs対照群。† $p<0.05$: 40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群 vs 140 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群。‡ $p<0.05$: 40 $\mu\text{g/kg}$ 連日投与群 vs 280 $\mu\text{g/kg}$ 週1回投与群)

結論

テリパラチドの間欠投与の効果は、投与量と投与頻度に依存する。連日投与では、特に高用量において皮質骨多孔性が増加したが、週1回投与では増加は見られなかった。

コメント

骨形成促進剤であるテリパラチドに注目し、その投与量と投与頻度の違いが、骨微細構造の変化の違いとしてどのように表れるのかを解明する試みである。骨微細構造の違いは、骨強度の違いに寄与する可能性があるため、本研究のさらなる発展が期待される。今後は、このような微細構造の違いを、薬剤の作用機序と併せて解明していくことが、創薬の観点から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

テリパラチドやデノスマブ終了後に適切な骨粗鬆症治療を行う重要性

Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up)

Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, and Lee H

Bone 98 : 54-58, 2017

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

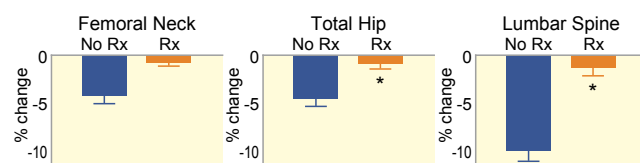
■背景

現在使用可能な骨粗鬆症治療薬の中で最も有効性の高い薬剤であるテリパラチドとデノスマブは異なるメカニズムで作用する。しかし、共に中止すると即座に反作用を起こすという特性を持っている。この特性は骨表面に沈着し中止後も効果が持続するビスホスホネートにはみられない。DATA, DATA-SWITCH studyでは閉経後女性が4年間テリパラチドとデノスマブによる治療を受けた。本研究の目的はstudy終了後に骨吸収抑制薬を投与した場合と骨粗鬆症治療薬を投与しなかった場合を比較検討することである。

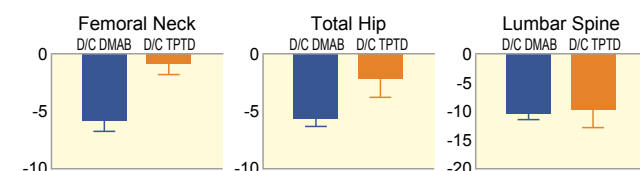
■方法と結果

DATA studyとその延長試験であるDATA-SWITCH studyは45歳以上の閉経後女性を対象として行われた試験である。本研究では69例のDATA, DATA-SWITCH study参加者のうち、50例を対象とした。そのうち20例はDATA, DATA-SWITCH studyで最初の2年でテリパラチドを使用しその後の2年でデノスマブを使用した。17例は最初の2年でデノスマブを使用してその後の2年でテリパラチドを使用した。13例は最初の2年でテリパラチドとデノスマブの併用をしてその後2年はデノスマブを使用した。28例がstudy後に骨吸収抑制薬を使用し、22例では骨粗鬆症治療を行わなかった。2剤以上骨粗鬆症治療薬を使用した例はなかった。DATA-SWITCH studyの最終診察からstudy終了後の初回骨密度測定までの平均期間は治療継続群で 15.4 ± 3.4 ヵ月、治療終了群で 15.2 ± 3.6 ヵ月であった。治療継続群28例のうち10例はデノスマブ、10例は経口ビスホスホネート、8例はゾレドロン酸静注であった。DATA-SWITCH study終了から骨吸収抑制薬開始までの平均期間は 3.8 ± 3.1 ヵ月であった。

DATA-SWITCH study終了後に骨粗鬆症治療薬の使用がなされなかった22例では大腿骨頸部、大腿骨近位部、腰椎の骨密度変化はそれぞれ $-4.2 \pm 4.3\%$ 、 $-4.5 \pm 3.6\%$ 、 $-10.0 \pm 5.4\%$ であった。一方で骨粗鬆症治療を継続した場合の骨密度変化はそれぞれ $-0.6 \pm 2.7\%$ 、 $-0.8 \pm 3.1\%$ 、 $-1.2 \pm 4.7\%$ であり両群間に有意差がみられた。治療を行わなかった場合の大腿骨頸部と大腿骨近位部の骨密度減



【図1】 DATA, DATA-SWITCH study後に骨吸収抑制薬を使用した群と骨粗鬆症治療を行わなかった群の大腿骨頸部、大腿骨近位部、腰椎の骨密度変化



【図2】 DATA, DATA-SWITCH study後に骨粗鬆症治療を行わなかった症例のうち、デノスマブ使用後の場合とテリパラチド使用後の場合の大腿骨頸部、大腿骨近位部、腰椎における骨密度変化

少量はテリパラチドと比較してデノスマブ中止で有意に大きかった(デノスマブ中止： $-5.8 \pm 4.0\%$ 、テリパラチド中止 $-0.8 \pm 2.6\%$)。継続治療薬はデノスマブの方がビスホスホネートよりも大腿骨頸部と大腿骨近位部で骨密度を有意に多く増加させたが、腰椎では有意差はみられなかった。

■結論

DATA, DATA-SWITCH studyでみられたテリパラチドやデノスマブによる骨密度増加効果はstudy終了後に骨吸収抑制薬を使用すると維持されたが、骨粗鬆症治療を継続しない場合は有意に減少した。また、テリパラチド中止と比較してデノスマブ中止により大腿骨の骨密度が有意に大きく減少した。

■コメント■

閉経後骨粗鬆症女性に対してテリパラチドやデノスマブを投与した際には、これらの薬剤終了後にいわゆるdrug holidayを避けて速やかにビスホスホネートへの切り替えやデノスマブの継続使用をする事が重要であることを示した報告である。今後の骨粗鬆症治療の長期戦略をたてる上での判断の参考となる。今後、組織学的な検討も含めたさらなる検討が必要であろう。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 大宮 俊宣

閉経後骨粗鬆症女性に対する経口ビスホスホネート製剤からロモソズマブ（抗スクレロスチンモノクローナル抗体）かテリパラチドへの切り替えの比較：第Ⅲ相オープンラベルランダム化試験，STRUCTURE 試験

Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial

Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, and Grauer A

The Lancet 390 : 1585-1594, 2017

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

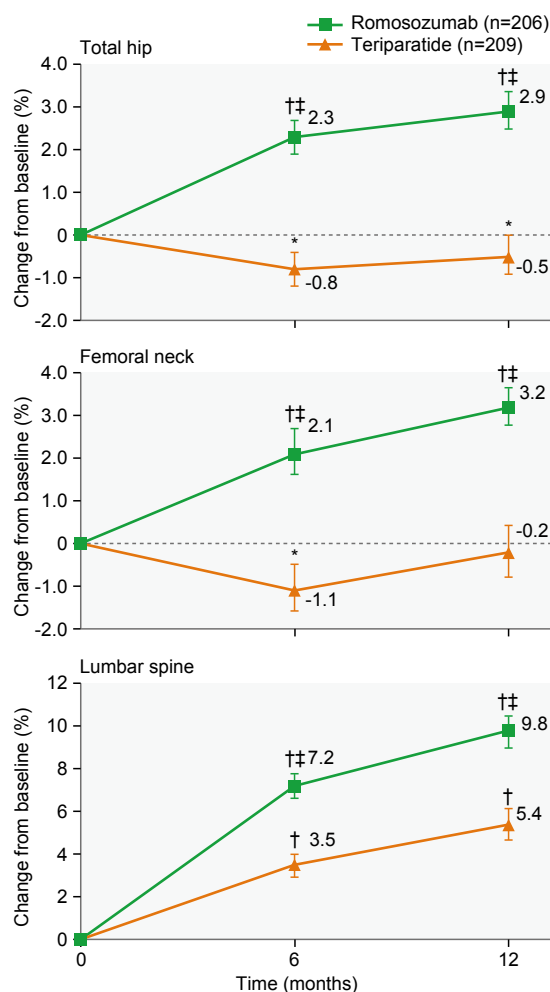
骨粗鬆症に対してビスホスホネート製剤による先行治療がある場合、テリパラチドの骨形成促進効果が減弱してしまうことが知られている。本試験では、閉経後骨粗鬆症女性を対象として、ビスホスホネート製剤から抗スクレロスチンモノクローナル抗体であるロモソズマブ（AMG 785），あるいはテリパラチドによる治療に切り替えた場合の12ヵ月間の骨密度に対する効果を比較検討した。

方法

本試験は、北米、中南米、欧州の46施設で行われた、第Ⅲ相オープンラベルランダム化実薬対照試験である。年齢が55～90歳の閉経後女性で、大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎のいずれかの骨密度Tスコアが-2.5以下、あるいは骨折の既往がある骨粗鬆症患者を対象とした。対象者は、試験開始前に少なくとも3年間の経口ビスホスホネート製剤の使用歴があり、かつ直近の1年間はアレンドロネートを使用している者とした。対象者は無作為に月1回のロモソズマブ210mgの皮下注群と、毎日のテリパラチド20μgの皮下注群に割り付けられた。主要評価項目は、12ヵ月後の大腿骨近位部におけるDXA法で評価した骨密度の基準値からの変化とした。

結果

2013年1月から2014年4月の間に、436名の対象者がロモソズマブ群およびテリパラチド群にそれぞれ218名ずつ割り付けられた。ロモソズマブ群で206名が、テリパラチド群で209名が評価可能であった。主要評価項目である12ヵ月間での大腿骨近位部の骨密度の変化率は、ロモソズマブ群で2.9%の増加、テリパラチド群で-0.5%の減少で、両群比較では有意にロモソズマブ群で3.4% ($p<0.0001$) の増加を認めた(図)。その他、大腿骨頸部では大腿骨近位部と同様の結果で、ロモソズマブ群で3.2%の増加、テリパラチド群で-0.2%の減少を認め、両群比較では有意にロモソズマブ群で3.4% ($p<0.0001$) の増加を認めた(図)。腰椎では、ロモソズマブ群で9.8%、テリパラチド群で5.4%と両群で骨密度の増加を認めた



【図】DXA法による大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎の骨密度の基準値からの変化率

* $p<0.05$ 基準値との比較，† $p<0.0001$ 基準値との比較，‡ $p<0.0001$ テリパラチド群との比較

が、テリパラチド群に比してロモソズマブ群で有意な増加 ($p<0.0001$) であった(図)。有害事象の発生は両群間で有意差を認めなかった。

結語

ビスホスホネート製剤による加療中に骨折を発症するような場合には、骨形成促進作用のある薬剤に変更することがしばしば行われる。その場合、ロモソズマブであ

れば大腿骨の骨密度は上昇するが、テリパラチドでは増加しない。この結果は、骨折の高リスク患者に対するロモソズマブの有用性を示している。

■コメント■

実臨床の場でしばしば遭遇するビスホスホネート製剤で加療中の患者の骨形成促進薬への切り替えにおいて、ロモソズマブとテリパラチドの効果を比較した貴重な試験結果である。本試験では、ロモソズマブの有用性が示された。テリパラチドは骨形成の促進とともに骨吸収も促進する。一方、ロモソズマブは骨形成を促進すると同時に骨吸収を抑制する全く新しい効果を有する薬剤である。このロモソズマブ特有の効果が本試験の結果を生み出した可能性がある。アレンドロネート単独治療と、ロモソズマブによる加療後にアレンドロネートへ切り替えた場合の効果を比較検討したARCH試験においても、ロモソズマブ治療の有用性が示されている (*N Engl J Med* 377:1417-1427, 2017)。今後、ロモソズマブが使用可能となれば、重症骨粗鬆症患者の第一選択薬となることが期待される。

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

骨粗鬆症女性患者におけるビスホスホネート製剤 (BP) 投与歴の有無と静注製剤 ZOL (Zoledronate)・IBN (Ibandronate) 初回投与の急性期反応の関連因子

Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate

Popp AW, Senn R, Curkovic I, Senn C, Buffat H, Popp PF, and Lippuner K

Osteoporosis International 28 : 1995-2002, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

背景

静注BP製剤とりわけZOLやIBNは急性期反応に関連する可能性がある。薬剤によって急性期反応が違って来るかもしれない。この研究の目的は実際の臨床現場でのZOLやIBNの初回静注投与後の急性期反応（率、徴候、症状、重症度）の特性を評価することである。

方法

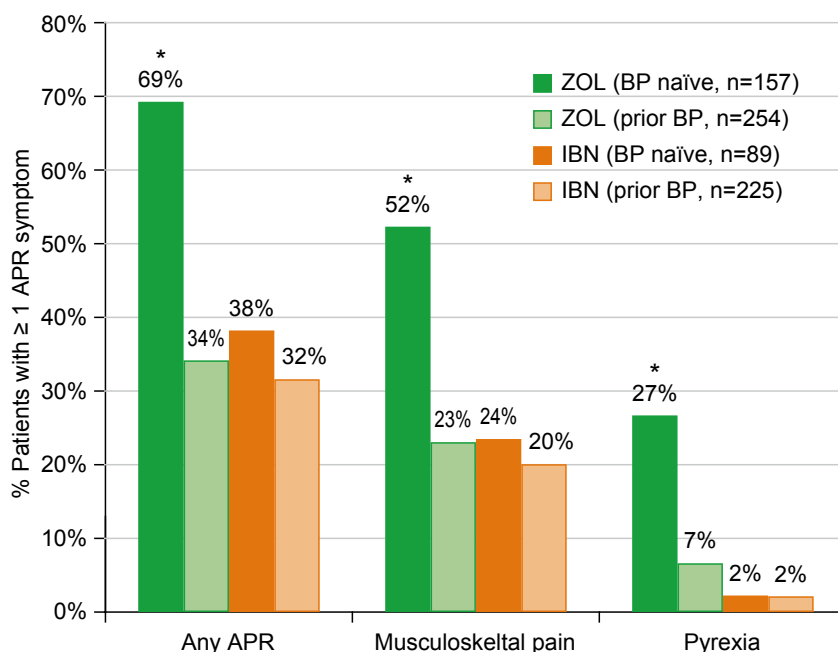
スイスのDepartment of Osteoporosis of University hospital of Berneで行われた静注ZOLまたはIBN投与を受けた閉経後骨粗鬆症女性での2つのコホートを用いた非盲検的前向き試験である。

結果

2007年1月～2010年12月に静注BP製剤治療を受けた725人（ZOL群411人、IBN群314人）が対象。ZOL群では内服または静注BPの投与歴は少なかった（ZOL群61.8%、IBN群71.7%、 $p=0.005$ ）。全体で301人（41.5%）の患者で467の急性期反応の兆候や症状が報告され、急性期反応の数はIBN群よりZOL群の方が多かった（ZOL群1.7、IBN群1.3、 $p=0.02$ ）。急性期反応の発生率はZOL群では有意に高かった（ZOL群47.7%、IBN群33.4%、 $p<0.001$ ）。BP投与歴のない患者での急性期反応はZOL群で有意に高かった（ZOL群55.6%、IBN群32.4%、 $p<0.001$ ）。急性期反応を引き起こす臨床徴候として筋肉痛や関節痛が存在した（68.1%）。BPの投与歴は急性期反応リスクと重症度の両方の予測となり、血清25 (OH) D低値は重症度の予測になるかもしれない。

結論

臨床現場ではZOLとIBNでの急性期反応率は以前のrandomised controlled trialsの報告よりも高いかもし



【図】初回静注ZOLとIBN投与と急性期反応の症状の発生率

初回静注ZOLを受けたBP投与歴のない患者において急性期反応のエピソードが多かった（BP投与歴なし群69.4%、BP投与歴あり群34.3%、 $p<0.001$ ）。BP投与歴のない患者ではZOL群で急性期反応のエピソードが多かった（ZOL群69.4%、IBN群38.2%、 $p<0.001$ ）。

れず、薬剤やBP投与歴や血清25 (OH) Dレベルにより異なるかもしれない。

コメント

近年本邦でも経口BP製剤と比較して、静注BP製剤投与の治療継続率が高いことが報告されているが、急性期反応を引き起こす患者が散見されるようになった。この論文ではBP投与歴のない患者での静注ZOLが急性期反応を引き起こす割合が以前の報告よりも多いことを示している。今後それらのメカニズムや対策などがより明確になることで、骨粗鬆症治療においてより有用になる可能性が考えられる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 牧井 勇磨

一期的創閉鎖と休薬により MRONJ を回避できるか—経口ビスホスホネート関連顎骨壊死の抜歯後リスク，多施設過去起点調査より

A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?

Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, Funahara R, Tachibana A, Kobayashi M, Kondou E, Takeda D, Kojima Y, Sato S, Yanamoto S, Komatsubara H, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Shibuya Y, Komori T, and Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDDM)

Osteoporosis International 28 : 2465-2473, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

■背景と目的

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ : medication-related osteonecrosis of the jaw) の原因の 52 ~ 61 % の誘因は，抜歯であると AAOMS (アメリカ歯科口腔顎顔面外科学会) は結論した。抜歯後の発症率は 0.09 ~ 0.34 % (Mavrokokki ら, *J Oral Maxillofac Surg* 2007) であり，ビスホスホネート内服患者の抜歯後の発症率は 0.09 ~ 0.5 % と諸家が報告した。AAOMS は，4 年超の長期ビスホスホネート内服患者について休薬を勧めているが，科学的根拠は乏しい。

ビスホスホネート関連顎骨壊死について，創閉鎖，休薬など，抜歯後のリスク低減が試みられたが，効果が示されたものはこれまでなかった。本研究では，顎骨壊死のリスクを多施設研究で探った。

■方法と結果

日本の 9 施設が参加する多施設研究を行った。2008 年以降 8 年間の抜歯患者を対象とし，1,175 名 (男 161 名，女 1,014 名) に対する 2,458 抜歯術を含めた。平均 70.7 ± 11.7 歳 (範囲 23 ~ 102 歳)。抜歯後 MRONJ は 35 名 41 歯 (1.7 %) にあり，36 歯 (87.8 %) は術後 8 週で MRONJ と診断された。

抜歯後 MRONJ のリスク因子について，単変量及び多変量解析を行った。検討項目には，経口ビスホスホネートの種類，使用期間，休薬の有無，休薬期間，辺縁骨除去，歯根切断などの手術追加手技を含めた。

MRONJ 進展のリスク因子 (オッズ比) として，歯根

切断術 (6.64)，1 歯のみ抜歯 (3.70)，骨欠損ないし歯の強い動揺 (3.60)，創未閉鎖 (2.51) が挙げられた (表)。

■結論

ビスホスホネート内服患者の場合，小侵襲の抜歯法を推奨する。骨辺縁を除去し，粘膜創閉鎖を標準手法とする。ビスホスホネート短期休薬での MRONJ リスク低減効果は示されなかった。

■コメント

抜歯前のビスホスホネート休薬は一般に行われる。骨折リスクを処方医が鑑み，歯科主治医と相談の上，個別に判断されているのが現状である。

本研究では，多施設過去起点調査により，抜歯後顎骨壊死リスク因子の同定がなされた。結果，本数，骨欠損など病巣の状態に加え，創閉鎖など抜歯の手技の実際がリスク因子として挙げられた。しかし，ビスホスホネート休薬によるリスク低減効果は，休薬期間短期間では示されなかった。また，経口ビスホスホネート以外の骨粗鬆薬については，今回観察対象となっていない。さらに，顎骨壊死に先行する細菌感染に関しては，調査していない。

手術侵襲により顎骨に与えるダメージが定量的に評価された。顎骨壊死リスク群の抽出が難しい現状を鑑みると，口腔内衛生状況を骨粗鬆薬選択の際に，配慮すべきなのかもしれない。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 岡田 寛之

【表】MRONJ リスク因子多変量解析の結果

Variable	P value	Odds ratio	95% CI	
			Lower	Upper
Root amputation	0.001	6.638	2.08	21.19
Extraction of single tooth	0.001	3.699	1.65	8.29
Bone loss or severe tooth mobility	0.005	3.601	1.48	8.79
Open wound	0.026	2.512	1.12	5.66

リスク因子に，ビスホスホネート休薬の有無，期間が含まれなかった。

Keywords 薬剤関連顎骨壊死，抜歯後リスク，多施設過去起点観察研究

[本文目次](#)

経口ビスホスホネート治療中の骨折は骨材質強度の低下と関連する

Fracture during oral bisphosphonate therapy is associated with deteriorated bone material strength index

Nogués X, Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, Garcia-Giralt N, Rodriguez-Morera J, Cos L, Mellibovsky L, and Pérez AD

Bone 103 : 64-69, 2017

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

■研究目的

経口ビスホスホネート治療を受けている患者において骨折を生じることがある。このような骨折は、特定の臨床的リスク因子や、過剰な骨密度の低下および骨微細構造の劣化と関係することが知られているが、骨の材質特性から調査した報告はない。

■方法

少なくとも4年間、良好に経口ビスホスホネート治療を受けている閉経後女性において、骨折を生じた21名と、骨折が無かった18名を比較する横断研究を行った。全患者に対し、疫学的因子や臨床的因子、骨密度、生化学検査を実施した。脛骨前面の midpoint において、局所麻酔下で経皮的に骨表面までプローベを挿入し、microindentation（微小圧痕）による骨材質強度を計測した。

■結果

21名の経口ビスホスホネート治療者において、研究調査時より6ヵ月前から5年前にわたる広い範囲で以下の骨折歴があった〔形態学的椎体骨折15例（grade 1：11例，grade 2：2例，grade 3：2例），臨床椎体骨折1例，非椎体骨折5例（大腿骨近位部1例，上腕骨折1例，手首骨折3例）〕。ビスホスホネート服用期間中の骨折の有無間で、臨床的因子および生化学検査に有意差を認めなかった。一方、骨折者の骨材質強度指数は、非骨折者と比較して有意に低値であった（ 73.76 ± 6.49 ； 81.64 ± 6.26 ， $p=0.001$ ）。また腰椎骨密度も有意に低値であった（ 0.741 ± 0.11 ； 0.828 ± 0.12 ， $p=0.03$ ）。年齢，BMI，ビスホスホネート服用年数および腰椎骨密度で調整後において、骨材質強度指数が1標準偏差低下する毎に、骨折の相対リスクは23.5倍増加した〔95%信頼区間（2.16～255.66）， $p=0.01$ 〕（表）。骨折に対するROC曲線の曲線下面積を比較すると、骨材質特性指数では0.82（95%信頼区間0.68～0.95）であり、大腿骨頸部骨密度の0.64（95%信頼区間0.47～0.82）や腰椎骨密度の0.71（95%信頼区間0.55～0.87）よりも高値であった。

【表】ロジスティック回帰分析による調整後の骨折に対する骨パラメーターの相対危険度

	Unadjusted odds ratio [95% CI]	Adjusted ^a odds ratio [95% CI]	Adjusted ^a p-value
BMSi ^b	9.69 [2–46.88]	23.5 [2.16–255.66]	0.01
TH-BMD ^b	1.93 [0.92–4.03]	1.84 [0.75–4.51]	0.18
FN-BMD ^b	1.72 [0.86–3.45]	1.74 [0.73–4.13]	0.20
LS-BMD ^b	2.33 [1.04–5.2]	4.29 [0.83–21.96]	0.08

BMSi, bone material strength index; TH, total hip; FN, femoral neck; LS, lumbar spine; BMD, bone mineral density

^a: 年齢，BMI，ビスホスホネート治療歴，および，骨密度またはBMSiで調整後（BMSiに対しては腰椎骨密度，TH-BMD，FN-BMDおよびLS-BMDに対してはBMSi）

^b: BMSiまたはBMDの1標準偏差増加毎の相対危険度

■結論

ビスホスホネート服用中に骨折を生じた患者の骨材質強度指数は、服用中の非骨折者よりも悪化していた。骨材質強度指数が、骨粗鬆症治療の付加的な治療目標となる可能性について調査する必要がある。

■コメント

局所麻酔下で、直径20μmの金属チップを一定の外力で長幹骨に打撃を加えて生じた微小圧痕深度を測定することにより、*in vivo*で骨の材質強度を計測した報告が相次いでいる。本研究では、治療開始前の骨材質強度が計測されておらず、治療中に生じた骨折が、治療前から存在する材質強度低値に起因するのか、治療による材質強度の改善不良に起因するのか不明であり、今後の研究に期待したい。ROC曲線の結果からは、材質特性が、これまでの想定以上に骨強度に対し重要な役割を果たしている可能性がある。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

Keywords ビスホスホネート，材質特性，microindentation，骨質

[本文目次](#)

抗スクレロstinモノクローナル抗体BPS804の成人低ホスファターゼ症患者に対する効果

Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia

Seefried L, Baumann J, Hemsley S, Hofmann C, Kunstmann E, Kiese B, Huang Y, Chivers S, Valentin M-A, Borah B, Roubenoff R, Junker U, and Jakob F

The Journal of Clinical Investigation 127 : 2148-2158, 2017

© 2017 American Society for Clinical Investigation

■背景・目的

低ホスファターゼ症は組織非特異的アルカリホスファターゼ (ALPL) 遺伝子の変異によって、その活性が低下し骨形成や石灰化に異常をきたす疾患である。スクレロstinは骨細胞に主に発現し、Wntシグナルを阻害することで骨形成を抑制するため、骨代謝性疾患の治療標的とされている。BPS804はヒトのスクレロstinに高親和性を示す抗スクレロstinモノクローナル抗体であり、培養細胞や骨粗鬆症動物モデル、閉経後骨粗鬆症患者でその骨密度の改善効果が示されている。本研究では成人低ホスファターゼ症患者に対するBPS804の薬力学的 (PD)、薬物動態学的 (PK) および予備的效果、さらにその安全性について評価を行った。

■方法

ALPL 遺伝子変異がみられる21～69歳 (平均年齢47.8歳) の低ホスファターゼ症患者8名 (女性6名、男性2名) を対象とした。1日目に5mg/kg、15日目に10mg/kg、29日目に20mg/kgの濃度で計3回BPS804を静脈投与し、その後16週間追跡調査を行なった。

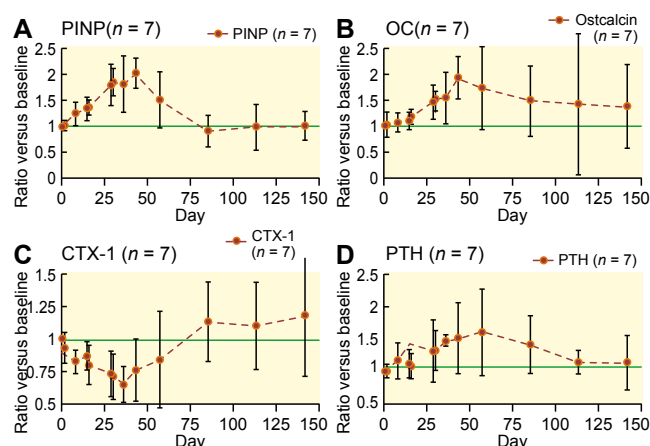
■結果

1. 3回のBPS804投与によってALPとbone-specific ALP (BSAP) の活性が、それぞれ平均37%、30%増加した。血清ピリドキサル5'-リン酸 (PLP; ビタミンB6の生理活性代謝産物)、尿中ホスホエタノールアミン (PEA) は、個々の病態によって変動が大きかった

2. BPS804の投与によって一時的に骨形成マーカープロコラーゲンI型N末プロペプチド (PINP)、オステオカルシン (OC) は101%と92%それぞれ増加した。また、PTH濃度は60%まで増加し、骨吸収マーカーCTX-1は35%の減少がみられた (図)。

3. 腰椎骨密度は85日目時点で平均3.0%、追跡終了時点で平均3.9%投与前に比べて増加した。

4. BPS804の血中濃度は投与後2時間で最大濃度に達し、5 mg/kg投与で158 ± 36 µg/mL、10 mg/kg投与で314 ± 71 µg/mL、20 mg/kg投与で679 ± 140 µg/mLであり、一方平均血中半減期は11.8日であった。BPS804のPDの



【図】BPS804を1、15、29日目に計3回投与することで骨形成マーカーPINP(A)、OC(B)、PTH(C)は増加する一方、骨吸収マーカーCTX-1は減少した

最大効果はBPS804のPKに遅れること約2～4週であった。

5. BPS804投与による有害事象は、8名中6名に見られた。内訳は四肢の痛みが最も多く37.5%、次いで関節痛、骨痛、頭痛、筋肉痛、鼻咽頭炎、歯痛であった。1名は第1回投与時に呼吸困難と狭心症の兆候を認めたが、BPS804との関連はないと結論づけられた。

■結論

BPS804の投与は、低ホスファターゼ症患者の骨形成マーカーと骨密度を増加させた。スクレロstinの抑制は、低ホスファターゼ症患者の骨の安定化に適用できると思われる。

■コメント■

小児期発症性低ホスファターゼ症に対してはアスホターゼアルファ (ストレンジック、アレクシオン) による骨標的性酵素置換療法が米国、ヨーロッパ、カナダおよび我が国において承認されているが、成人発症性の低ホスファターゼ症に対してははまだ適切な治療法が存在していない。本研究により抗スクレロstin抗体が成人発症性の低ホスファターゼ症の治療薬として期待できることが示された。今後は臨床応用に向けて重篤な有害事象の有無について十分な検討が必要であろう。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

Keywords

スクレロstin、抗スクレロstinモノクローナル抗体、低ホスファターゼ症、アルカリホスファターゼ遺伝子変異、PTH

[本文目次](#)

免疫チェックポイント阻害薬治療後に生じる関節リウマチおよび多発性筋痛症

Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment

Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, Leary A, Voisin A-L, Pontoizeau C, Coutte L, Pertuiset E, Mouterde G, Fain O, Lambotte O, and Mariette X

Annals of the Rheumatic Diseases 76 : 1747-1750, 2017

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

■目的

細胞傷害性Tリンパ球関連蛋白4およびプログラム細胞死蛋白タンパク1 (PD-1) を標的とする免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、複数の癌の生存率改善を示してきた。しかし、これらの新しいクラスの薬剤は免疫関連有害事象 (IrAE) の増加を引き起こしてきた。リウマチに関連したIrAEについては、臨床試験において十分に記載されてこなかった。我々は、ICI治療後に発生した関節リウマチ (RA) およびリウマチ性多発筋痛症 (PMR) の症例を報告する。

■方法

本研究は、関節炎または関節痛の症状が出現しRAまたはPMRの診断が明らかとなったICI投与患者についての後ろ向き研究である。

■結果

ICI療法 (全例抗PD-1抗体または抗PDL1抗体) を受けた10例の患者において、RAまたはPMRが治療後中央値1ヵ月 (1～9) で発症した。既存のリウマチ性疾患や自己免疫疾患を有する患者はいなかった。RAは6例の患者で発生した (表1)。6例全員が抗環式シトルリ

【表1】 癌に対するICI治療後のRA患者の特徴

Patients	Sex/ age, years	Type of cancer	ICI	Date of first ICI exposure	Date of IrAE	Type of rheumatic IrAE	IrAE response to treatment	Autoantibody results before ICI	Autoantibody results	Tumour response
1	F 55	Squamous cell carcinoma of the vagina	Nivolumab	October 2015	October 2015	RA	Resolution with NSAIDs	CCP: 61 U/mL RF:negative	CCP:671 U/mL RF:18 UI/mL	Progression death
2	F 66	Endometrial adenocarcinoma	Pembrolizumab	March 2016	April 2016	RA	Resolution with prednisone 10 mg/day	Not available	CCP:233 U/mL RF:180 UI/mL	Stable disease
3	M 59	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	May 2016	July 2016	RA	Resolution with prednisone 10 mg/day	Not available	CCP:61 U/mL RF:47 UI/mL	Good response
4	F 56	Metastatic melanoma	Pembrolizumab	August 2015	September 2015	RA	NSAIDs and HCQ 400 mg/day:good response	CCP:22 U/mL RF:negative	CCP:18 U/mL RF<15 UI/mL	Stable disease
5	M 80	Metastatic melanoma	Nivolumab	April 2016	April 2016	RA	Prednisone 15 mg/day and HCQ 200 mg/day:good response	CCP:negative RF:not available	CCP:42 U/mL RF<15 UI/mL	Stable disease
6	M 68	Lung adenocarcinoma	Nivolumab	June 2015	July 2015	RA	NSAID: no effect stopping nivolumab and MTX 10 mg/week:good response	Not available	CCP:>300 U/mL RF:246 UI/mL	Stable disease

CCP, 環状シトルリン化ペプチド; F, 女性; HCQ, ヒドロキシクロロキン; ICI, 免疫チェックポイント阻害薬; IrAE, 免疫関連有害事象; M, 男性; MTX, メトトレキサート; NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬; RA, 関節リウマチ; RF, リウマトイド因子

【表2】 癌に対するICI治療後のPMR患者の特徴

Patients	Sex/ age, years	Type of cancer	ICI	Date of first ICI exposure	Date of IrAE	Type of rheumatic IrAE	IrAE response to treatment	Autoantibody results	Tumour response
7	F 76	Mesothelioma	Anti-PDL1	June 2014	March 2015	PMR	Resolution with prednisone 20 mg/day then tapered	ANA, RF, CCP negative	Progression switch for pemetrexed
8	M 69	Gastric adenocarcinoma	Pembrolizumab	September 2016	October 2016	PMR	Resolution with prednisone 20 mg/day then tapered	ANA, RF, CCP negative	Progression
9	M 62	Colon adenocarcinoma	Nivolumab+ipilimumab (four cycles) then nivolumab alone	June 2015	October 2015	PMR	Resolution with prednisone 60 mg/day then tapered	ANA 1:320 with anti-ENA negative, RF, CCP negative	Stable disease
10	M 68	Metastatic melanoma	Nivolumab	August 2016	August 2016	PMR	Resolution with prednisone 40 mg/day then tapered	RF, CCP negative	Stable disease

ANA, 抗核抗体; anti-ENA, 抗抽出可能抗体; CCP, 環状シトルリン化ペプチド; F, 女性; ICI, 免疫チェックポイント阻害薬; IrAE, 免疫関連有害事象; M, 男性; PDL1, プログラム細胞死リガンド蛋白1; PMR, リウマチ性多発筋痛症; RF, リウマトイド因子

Keywords 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象, 関節リウマチ, リウマチ性多発性筋痛症

本文目次

ン化ペプチド(抗CCP)抗体陽性であり、4例はリウマトイド因子陽性であった。免疫療法前に検査された3例のうち2例で抗CCP抗体が検出されていた。3例の患者に疾患修飾抗リウマチ薬が必要で、他の3例はコルチコステロイドまたは非ステロイド性抗炎症薬を投与された。4例がPMRと診断され、全例コルチコステロイドに反応した(表2)。これらのIrAEにもかかわらず、癌進行までの1例を含め全例に免疫療法は継続された。

■結論

本報告は、癌のためのICI治療後に発症したRAに関する最初のものである。PMRもICI後、特に抗PD-1療法後に起こり得る。全例がコルチコステロイドまたは免疫抑制療法に反応した。リウマチ医と腫瘍医の連携が重要であり、それによってこれら患者のより良い認知とケアにつながる可能性がある。

■コメント■

現在、免疫チェックポイント阻害薬が普及しつつあり、リウマチ性疾患の発症にも留意することが臨床家にとって重要であると言える。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

関節リウマチに関連する間質性肺疾患の集団ベースコホート研究：合併症と死亡率

A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality

Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, and Ellingsen T

Annals of the Rheumatic Diseases 76 : 1700-1706, 2017

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

目的

関節リウマチ (RA) に関連する間質性肺疾患 (RA-ILD) を有する例と有しない例との間で、RA 患者の死亡リスクを比較することを目的とした。

対象と方法

デンマークの全国前向きに調査データを用いて、2004年から2016年の間にRAと診断された患者のうちRA-ILDを有する患者679例と誕生年、性、年齢をマッチさせた11,722例のILDを有しないRA患者を対象とした。主要評価項目として、死亡リスクはKaplan-Meier死亡率曲線を用いて評価し、Cox比例ハザード回帰モデルを用いて死亡に対するハザード比率 (HRRs) を算定した。

結果

本研究期間中にRA患者数は15,352例から35,362例と2倍以上になった。RA患者の2.2%にRA-ILDがみられた。RA-ILD症例の34.0%がRA診断の1年前から1年後の間に診断された。1年死亡率は、RA-ILDを有する群では13.9% (95% CI, 11.4%～16.7%)、ILDを有さないRAでは3.8% (95% CI, 3.5%～4.2%)、5年死亡率はそれぞれ39.0% (34.4%～43.5%)、18.2% (17.3%～19.1%)、10年死亡率はそれぞれ60.1% (52.9%～66.5%)、34.5% (32.8%～36.1%) であった (図)。ILDを有さないRA群と比較したRA-ILDを有する群の死亡に対するHRRは、経過観察期間に関わらず2～10倍増

加した (表)。層別分析では、特にILDの診断前にRAと診断された患者において、死亡のHRRがRA-ILDの診断後最初の数ヶ月で最も高かったことが示された。HRRは、男性およびCharlson Comorbidity Indexによって評価された合併症のない例において高かった。

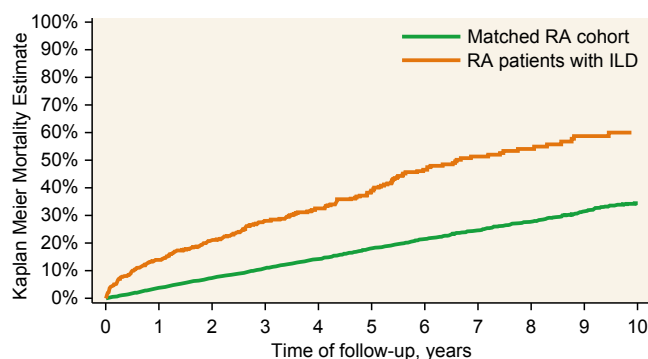
結論

ILDはRAにおける重篤な合併症であり、大規模マッチドコホート研究でILDを伴わないRA群に比し死亡率が有意に増加した。

コメント

間質性肺疾患がRA患者の死亡リスクを上昇させることは以前から指摘されていたが、発症1年以内でも有意に死亡リスクが上昇することが示されており、間質性肺疾患の早期診断と積極的な治療介入が求められる。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章



【図】図：ILD有り無しでのRAのカプランマイヤー生存曲線
ILD, 間質性肺疾患; RA, 関節リウマチ

【表】マッチさせたRAコホートと比較したILD合併RA患者の死亡リスクのHRR

Time of follow-up	Matched RA comparisons, n deaths	Matched RA comparisons, n at risk	RA patients with ILD, n deaths	RA patients with ILD, n at risk	Crude HRR (95% CI)	Adjusted HRR (95% CI)*
0 to 30 days	41	11 722	26	679	10.0 (6.0 to 16.5)	10.4 (5.9 to 18.2)
>30 days to 6 months	162	11 577	40	646	4.1 (2.9 to 5.9)	4.0 (2.8 to 5.8)
>6 months to 1 year	214	10 831	24	572	2.1 (1.4 to 3.3)	1.9 (1.2 to 3.0)
>1 year to 5 years	1055	9707	107	500	2.3 (1.9 to 2.8)	2.0 (1.7 to 2.5)
>5 to 10 years	437	3944	38	170	2.9 (2.0 to 4.1)	2.7 (1.9 to 3.9)

* 血清反応陽性率およびCharlson Comorbidity Indexで調整。
HRR, ハザード比率; ILD, 間質性肺疾患; RA, 関節リウマチ

早期関節リウマチ患者の20年間に於ける整形外科関節手術の予測因子及び術後アウトカムの解析

Predictors of and outcomes following orthopaedic joint surgery in patients with early rheumatoid arthritis followed for 20 years

Gwinnutt JM, Symmons DPM, MacGregor AJ, Chipping JR, Lapraik C, Marshall T, Lunt M, and Verstappen SMM

Rheumatology (Oxford) 56 : 1510-1517, 2017

© The Author 2017

■背景と目的

関節リウマチ（以下RA）では近年治療薬の進歩により整形外科手術を受ける患者数は減少傾向だが、依然として人工関節置換術などの手術的治療が必要であることも少なくない。現在までに、RA患者における整形外科関節手術に至る予測因子に関する検討や、腫脹や疼痛などのRA疾患活動性と手術との関連性及び、術後アウトカムについて検討した研究は少ない。そこで本研究では20年間にわたるRA患者の大規模コホート調査から、手術の予測因子や腫脹、疼痛との関連、術後アウトカムについて検討した。

■方法と結果

1990年から1994年の間に登録された早期RA患者(Norfolk Arthritis Register, NOAR)を20年間に渡りフォローアップした。条件に合致したRA患者589人のうち、102人(17.3%)でべ180回の整形外科手術が行われており、初回及び複数回の整形外科関節手術に至るリスクと最も関連性のある予測因子は、HAQスコアであることがわかった(初回手術:ハザード比2.19 [95% CI 1.66, 2.88], 全期間手術:ハザード比 2.11 [95% CI 1.64, 2.71])。特定の関節の腫脹や疼痛と手術との関連については、疼痛よりも腫脹の方が将来的な手術に至るリスクと関連があることがわかった。また手術実施患者では未実施の患者よりも術後のHAQスコアが有意に増悪していた(表, $\beta = 0.17$ [95% CI 0.03, 0.32])。

■結論

本研究結果から、RA患者ではHAQスコアが整形外科関節手術に至るリスクと最も関連性のある予測因子であることがわかり、継続的なHAQスコアによるQOL評価の重要性が示された。また関節の疼痛より腫脹症状の方が、将来的な当該関節の手術と関連があることがわかり、手術リスクを減らすためには個別の腫脹関節にフォーカスした治療を行うことが重要であることが示唆された。また手術実施患者では未実施の患者と比べて、術後HAQスコアが増悪していたことから、個別の関節手術ではQOL改善効果が少ない可能性が考慮され、手術に至らないように早期からRA疾患活動性を良好にコントロールすることが重要であることが示された。

■コメント

本論文の長期間の大規模コホート研究の結果から、RA患者のQOL評価の重要性と、手術に至るような関節破壊（症状としては特に関節腫脹）を来さないようにRA炎症を良好にコントロールする重要性があらためて再認識された。今後RA患者で整形外科関節手術をさらに減少させるために、QOLが悪化する前に早期の関節炎症コントロールが重要であると考えられる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 土肥 透

【表】 フォローアップ期間全体における手術患者と非手術患者のHAQスコアの変化の比較

Comparison	RA patients - adjusted for age, gender and HAQ at the start of follow-up window, β (95% CI)	RA patients - further adjusted, ^a β (95% CI)	Total IP cohort - adjusted for age, gender and HAQ at the start of the follow-up window, β (95% CI)	Total IP cohort - further adjusted, ^a β (95% CI)
Change in HAQ score over the follow-up window				
Did not have surgery	0	0	0	0
Had surgery	0.18 (0.09, 0.27)	0.17 (0.03, 0.32)	0.17 (0.11, 0.24)	0.20 (0.08, 0.33)
Did not have replacement surgery	0	0	0	0
Had replacement surgery	0.16 (0.06, 0.26)	0.14 (-0.01, 0.29)	0.16 (0.08, 0.24)	0.20 (0.07, 0.34)
Change in walking subcomponent over the follow-up				
Did not have lower limb surgery	0	0	0	0
Had lower limb surgery ^b	0.27 (0.13, 0.41)	0.27 (0.06, 0.48)	0.28 (0.17, 0.38)	0.27 (0.07, 0.47)
Did not have lower limb replacement surgery	0	0	0	0
Had lower limb replacement surgery ^b	0.23 (0.09, 0.37)	0.21 (-0.01, 0.42)	0.18 (0.07, 0.29)	0.19 (-0.01, 0.40)
Change in rising subcomponent over the follow-up				
Did not have lower limb surgery	0	0	0	0
Had lower limb surgery ^b	0.23 (0.10, 0.36)	0.17 (0.07, 0.41)	0.19 (0.09, 0.30)	0.30 (0.10, 0.49)
Did not have lower limb replacement surgery	0	0	0	0
Had lower limb replacement surgery ^b	0.16 (0.02, 0.29)	0.13 (-0.10, 0.36)	0.19 (0.09, 0.30)	0.30 (0.10, 0.49)

^a ベースラインの抗CCP抗体、性別、2010年のRA状態とリウマチ因子及び、時間変化する年齢やCRP、SJC51、TJC51、併存症、HAQスコアはフォローアップ開始時で調整

^b 下肢手術は股関節、膝関節、足関節手術を含む

Keywords 関節リウマチ, HAQ スコア, 整形外科関節手術, 腫脹関節

[本文目次](#)

若年発症関節炎と妊娠の転機：集団ベースコホート研究

Juvenile onset arthritis and pregnancy outcome: a population-based cohort study

Remaeus K, Johansson K, Askling J, and Stephansson O

Annals of the Rheumatic Diseases 76 : 1809-1814, 2017

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

■目的

若年発症関節炎 (JIA) 罹患女性の妊娠転機についての報告は少なくかつ小規模である。本研究の目的は、JIA と診断された女性の大規模かつ現代のコホートにおいて妊娠転機を評価することである。

■方法

1992～2011年におけるスウェーデンの全国的集団コホート研究において、1,807例のJIA罹患妊婦による出産と1,949,202例の対照群の出産を特定した。JIAの不均一性に基づき、JIA合併妊婦による出産を小児期に局限したJIA (n=1,169) と成人期まで遷延するJIA (n=638) に二分した。オッズ比と95%CIを一般化推定方程式によって推計した。

■結果

JIA合併妊婦は特に早産のリスクが高いことが医学的に証明された。両サブグループについて、小児期限定JIAにおける調整OR (aOR)は1.74 (1.35～2.67)、成人遷延JIAにおけるaORは4.12 (2.76～6.15)であった。成人遷延JIAは超早産 (aOR 3.14, 1.58～6.24)、自然早産 (aOR 1.63, 1.11～2.39)、胎内発育遅延 (aOR 1.84, 1.19～2.85)、早期子癇前症 (aOR 6.28, 2.68～13.81)、晚期子癇前症 (aOR 1.96, 1.31～2.91) のリスクに関連した (表1)。小児期限定JIA合併妊婦においては帝王切開分娩 (aOR 1.42, 1.66～1.73) と誘発分娩 (aOR 1.45, 1.18～1.77) のリスクが増加した (表2)。

【表1】1992から2011年の成人期遷延JIA合併産婦による単胎出産における有害妊娠と胎児の転機。対照集団出産との比較

Outcome variable among all births	JIA persisting n=638	Population control births n=1 950 371			
	N (%)	N (%)	OR	(95 % CI)	aOR* (95 % CI)
Pre-eclampsia	41 (6.4)	54 197 (2.8)	2.40	1.72 to 3.35	2.31 1.61 to 3.32
Early onset pre-eclampsia†	9 (1.4)	4865 (0.3)	5.72	2.76 to 11.85	6.28 2.86 to 13.81
Late onset pre-eclampsia‡	32 (5.2)	49 245 (2.6)	2.08	1.44 to 3.01	1.96 1.31 to 2.91
Stillbirth	3 (0.5)	6445 (0.3)	1.42	0.46 to 4.42	1.33 0.33 to 5.32
Outcome variables among live births	JIA persisting n=635	Population control live births n=1 943 926			
	N (%)	N (%)	OR	(95 % CI)	aOR* (95 % CI)
Preterm delivery (<37+0 gw)	70 (11.2)	96 422 (5.0)	2.37	1.83 to 3.08	2.40 1.81 to 3.18
Moderately preterm delivery	58 (9.3)	83 182 (4.3)	2.28	1.72 to 3.02	2.27 1.68 to 3.08
Very preterm delivery	12 (1.9)	13 240 (0.7)	2.81	1.52 to 5.20	3.14 1.58 to 6.24
Preterm delivery, medically indicated	33 (5.2)	29 039 (1.5)	3.61	2.50 to 5.23	4.12 2.76 to 6.15
Preterm delivery, spontaneous	37 (5.8)	67 383 (3.5)	1.72	1.22 to 2.43	1.63 1.11 to 2.39
Induction of labour	90 (14.4)	196 451 (10.3)	1.46	1.16 to 1.84	1.37 1.07 to 1.75
Assisted vaginal delivery	41 (9.1)	141 677 (8.5)	1.08	0.77 to 1.51	0.97 0.68 to 1.38
Caesarean section	186 (29.3)	279 996 (14.4)	2.46	2.00 to 3.03	2.47 1.99 to 3.08
Elective caesarean section	113 (17.8)	134 314 (6.9)	2.92	2.29 to 3.71	3.01 2.32 to 3.90
Emergency caesarean section	73 (11.5)	145 682 (7.5)	1.60	1.25 to 2.06	1.57 1.19 to 2.08
Apgar <7 at 5 min	10 (1.6)	20 354 (1.1)	1.51	0.81 to 2.81	1.25 0.62 to 2.50
Small for gestational age	28 (4.4)	50 685 (2.6)	1.72	1.15 to 2.58	1.84 1.19 to 2.85
Neonatal death (0–27 days)	0 (0.0)	3600 (0.2)	NA	NA	NA NA

*分娩時母体年齢、出産経歴、BMI、出産の暦年、喫煙習慣、教育レベルおよび母親の出生国について調整

†妊娠34+0週以前の早期発症

‡妊娠34+0週以降の晩期発症

aOR, 調整 OR; BMI, body mass index; JIA, juvenile idiopathic arthritis

Keywords 若年型特発性関節炎, 妊娠, 早産, 分娩子癇, 胎児合併症

[本文目次](#)

【表2】1992から2011年の小児期限定JIA合併妊婦による単胎出産における有害妊娠と胎児の転機: 対照集団出産との比較

Outcome variable among all births	JIA paediatric only n=1169	Population control births n=1 949 840				
	N (%)	N (%)	OR	(95 % CI)	aOR*	(95 % CI)
Pre-eclampsia	40 (3.4)	54 198 (2.8)	1.24	0.89 to 1.72	1.27	0.90 to 1.80
Early onset pre-eclampsia†	4 (0.3)	4870 (0.3)	1.37	0.51 to 3.67	1.76	0.66 to 4.68
Late onset pre-eclampsia‡	36 (3.1)	49 241 (2.6)	1.22	0.87 to 1.71	1.22	0.85 to 1.75
Stillbirth	5 (0.4)	6443 (0.3)	1.30	0.54 to 3.10	1.44	0.54 to 3.81
Outcome variables among live births	JIA paediatric only n=1164	Population control live births n=1 943 397				
	N (%)	N (%)	OR	(95 % CI)	aOR*	(95 % CI)
Preterm delivery (<37+0)	69 (5.9)	96 423 (5.0)	1.21	0.93 to 1.57	1.32	1.00 to 1.76
Moderately preterm delivery	66 (5.7)	83 174 (4.3)	1.34	1.03 to 1.75	1.43	1.07 to 1.91
Very preterm delivery	3 (0.3)	13 249 (0.7)	0.38	0.12 to 1.17	0.52	0.16 to 1.62
Preterm delivery, medically indicated	26 (2.2)	29 046 (1.5)	1.51	1.01 to 2.25	1.74	1.35 to 2.67
Preterm delivery, spontaneous	43 (3.7)	67 377 (3.5)	1.07	0.76 to 1.50	1.14	0.79 to 1.64
Induction of labour	158 (13.9)	1 96 383 (10.3)	1.40	1.17 to 1.68	1.45	1.18 to 1.77
Assisted vaginal delivery	88 (9.1)	1 41 630 (8.5)	1.08	0.86 to 1.35	1.33	0.87 to 1.46
Caesarean section	198 (17.0)	2 79 984 (14.4)	1.22	1.02 to 1.46	1.42	1.66 to 1.73
Emergency caesarean section	104 (8.9)	1 45 651 (7.5)	1.21	0.98 to 1.50	1.37	1.08 to 1.74
Elective caesarean section	94 (8.1)	1 34 333 (6.9)	1.18	0.93 to 1.50	1.39	1.08 to 1.78
Apgar <7 at 5 min	8 (0.7)	20 356 (1.1)	0.65	0.33 to 1.31	0.71	0.34 to 1.50
Small for gestational age	26 (2.2)	50 687 (2.6)	0.85	0.58 to 1.25	0.86	0.56 to 1.32
Neonatal death (0–27 days)	1 (0.1)	3600 (0.2)	0.46	0.07 to 3.29	0.67	0.09 to 4.73

*分娩時母体年齢, 出産経歴, BMI, 出産の暦年, 喫煙習慣, 教育レベルおよび母親の出生国について調整

†妊娠34+0週以前の早期発症

‡妊娠34+0週以降の晩期発症

aOR, 調整 OR; BMI, body mass index

結論

対照集団と比較し, 小児期限定JIA合併妊婦ならびに成人遷延JIA合併妊婦では, 母体および胎児の両者において合併症のリスクが増加することが明らかとなった。ゆえにJIA女性の妊娠については, 妊娠中並びに分娩時の監視を強化すべきである。

コメント

関節リウマチや炎症性腸疾患などの慢性炎症疾患の合併は, 妊娠出産時の有害事象を増加させることが知られている。JIAについては現存する炎症や免疫調整治療への暴露の他, 小児期の成長障害や関節破壊などの様々な因子が成人期の健康に影響し, JIA合併妊娠の転帰にも悪影響を及ぼす可能性が予測される。本研究の結果では, やはり成人遷延JIA合併妊娠において早産, 子癇, 胎内発達遅延や帝王切開, 誘発分娩などのリスクが増加しており, 妊娠, 分娩に際しての注意が必要と考えられる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 森 成志

関節リウマチ患者におけるトファシチニブ単剤、トファシチニブとメトトレキサート併用、およびアダリムマブとメトトレキサート併用の有効性と安全性（ORAL治療戦略）：3b/4相、二重盲検、直接比較、無作為化比較試験

Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial

Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moos RJ, Luo Z, DeMasi R, Soma K, Zhang R, Takiya L, Tatulych S, Mojciak C, Krishnaswami S, Menon S, and Smolen JS

The Lancet 390 : 457-468, 2017

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

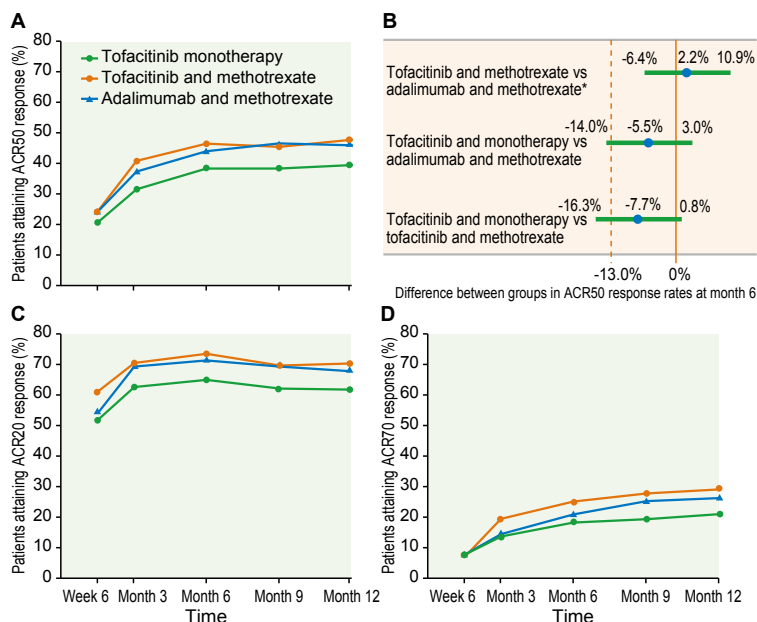
トファシチニブは、関節リウマチ（RA）治療のための経口ヤススキナーゼ阻害薬である。Oral Rheumatoid Arthritis trial (ORAL) 治療戦略は、メトトレキサート（MTX）効果不十分であったRA患者を対象とし、トファシチニブ単剤、トファシチニブ+MTX、アダリムマブ+MTX、の有効性を相互比較することを目的とした。

方法

ORAL治療戦略は、1年間、二重盲検、3b/4相、調節比較、非劣性、無作為化比較試験で、対象はMTX投与にもかかわらず活動性の18歳以上のRA患者である。25カ国、194センターにおいて、患者は経口トファシチニブ（5mg 1日2回）単剤、経口トファシチニブ（5mg 1日2回）+MTX、アダリムマブ皮下注射（40mg隔週）+MTXのいずれかに無作為に割り付けられた（1：1：1）。適格患者は、担当医師の裁量で带状疱疹の生ワクチン接種を受けた。主要評価項目は、6ヵ月時点の最大解析対象集団（無作為にグループ分けされ、少なくともいずれか1回の試験薬投与を受けた患者）での米国リウマチ学会による少なくとも50%改善（ACR50）を達成した患者の割合とした。比較群間での98.34%信頼区間（CI）の下限が-13.0%を超えていれば、非劣性と判定した。

結果

1,146例の患者が治療を受けた（384例がトファシチニブ単剤、376例がトファシチニブ+MTX、386例がアダリムマブ+MTX）。6ヵ月時点で、それぞれ147例（38%）、173例（46%）、169例（44%）がACR50を達成した（図）。トファシチニブ+MTX対アダリムマブ+MTXは非劣性であった（達成率の差2% [98.34%CIは-6～11]）が、トファシチニブ単剤は対アダリムマブ+MTX（同-6% [同-14～3]）または対トファシチニブ+MTX（同-8% [同-16～1]）のいずれも非劣性ではなかった。トファシチニブ単剤投与の23例（6%）、トファシチニブ+MTX投与の26例（7%）、アダリムマブ+MTX投与の36例（9%）が



【図】最大解析対象集団からの結果：(A)12ヵ月間のACR50達成率、(B)6ヵ月時点での各治療群間のACR50達成率差、(C)12ヵ月間のACR20達成率、(D)12ヵ月間のACR70達成率。6ヵ月及び12ヵ月時点での患者数と評価項目達成数は別表に示す。ACR20=ACRの基準で20%以上の改善を示した患者の割合、ACR50=ACRの基準で50%以上の改善を示した患者の割合、ACR70=ACRの基準で70%以上の改善を示した患者の割合。*非劣性基準。点線は非劣性のマージンである-13.0%を示し、エラーバーは98.34%信頼区間を示す。

有害事象により投与を継続できなかった。トファシチニブ単剤投与2例が死亡した。本試験の1年間に、新規または予期せぬ安全性の問題は報告されなかった。

結論

MTX効果不十分なRA患者におけるトファシチニブ+MTX併用療法は、アダリムマブ+MTX併用療法に比べ非劣性を示したが、トファシチニブ単剤で用いた場合は、MTX併用のいずれの組み合わせ時に比し非劣性は示されなかった。

コメント

MTX併用時にはアダリムマブに劣らないトファシチニブの有効性が示されたが、単剤使用時よりも重篤な有害事象発現率が高かったとの報告もあり、更に長期の経過観察が必要である。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

メトトレキサートで治療中の関節リウマチ患者でのリンパ増殖性疾患におけるリンパ球数変化の異なるパターン

Distinct patterns of lymphocyte count transition in lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate

Saito S, Kaneko Y, Yamaoka K, Tokuhira M, and Takeuchi T

Rheumatology (Oxford) 56 : 940-946, 2017

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

■目的

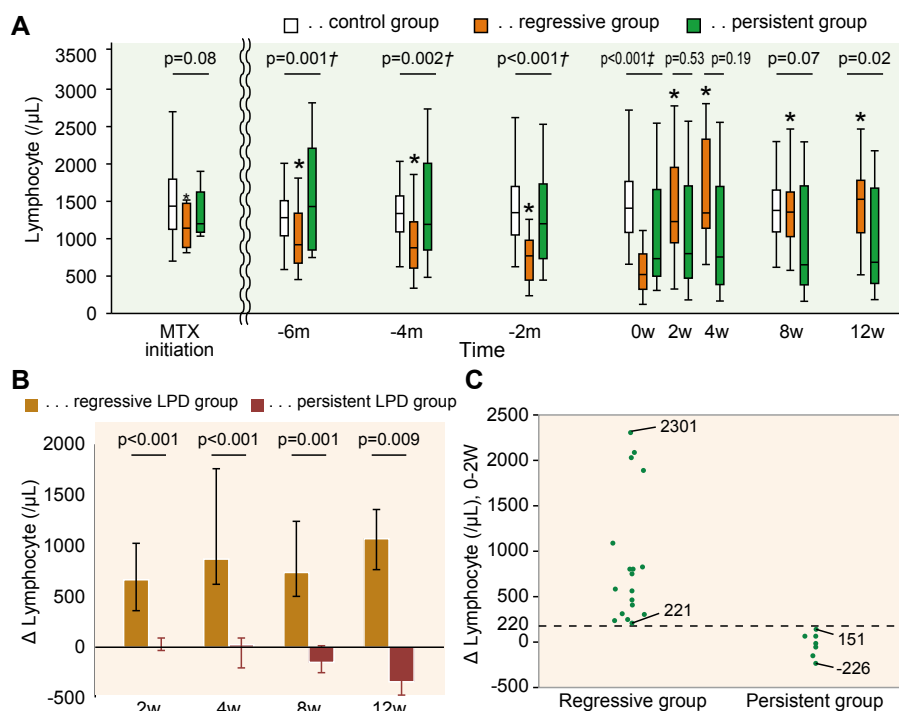
メトトレキサート (MTX) 治療中の関節リウマチ (RA) 患者でのリンパ増殖性疾患 (LPD) の特徴を明らかにすることを目的とした。

■方法

MTX 治療中に LPD を発症した 33 症例の内、20 症例は MTX 休止後 12 週以内に LPD が自然回復した (完全寛解が 4 例、部分寛解が 16 例) (LPD 回復群)。13 症例は消退せず、それらの大半は死亡あるいは LDS に対する化学療法を必要とした (不変例が 5 例、進行例が 8 例) (LPD 持続群)。対照群は、LPD を発症していない 66 例の臨床的にマッチさせた MTX 治療中の RA 患者とした。臨床的特徴についてこれら 3 群間で比較した。

■結果

3 群間で臨床的な RA の特徴 (年齢、性、罹病期間、腫脹・圧痛関節数、血清学的反応、MTX 投与期間、MTX 量等) と LPD の特徴には有意な差は認められなかったのに対して、LPD と診断された時点での 2 群のリンパ球の絶対数は対照群よりも有意に低値であった (回復群: $497/\mu\text{L}$, 持続群: $680/\mu\text{L}$, コントロール群: $1,400/\mu\text{L}$, $P < 0.05$) (図 A)。MTX 中止後、回復群のリンパ球数は 2 週間で $1,214/\mu\text{L}$ ($P < 0.01$) まで急速に回復し、その後は対照群と同等のレベルで維持された (図 A)。それに反して、持続群のリンパ球レベルは MTX 中止後 12 週にわたって有意な増加を示さなかった (2 週: $734/\mu\text{L}$, 4 週: $708/\mu\text{L}$, 8 週: $603/\mu\text{L}$, 12 週: $620/\mu\text{L}$) (図 A)。MTX 中止後のリンパ球数の変化は、持続群と回復群で明らかな差を認めた (図 BC)。



【図】 MTX 中止後の経過とリンパ球数の変化

(A) LPD の回復群と持続群でのリンパ球数の経過。3 群間の比較には Kruskal-Wallis テストを用いた。(B) LPD の回復群と持続群における MTX 中止後の各時期 (2, 4, 8, 12 週) での LPD 診断時からのリンパ球数 (Δ lymphocyte) の変化。(C) LPD の回復群と持続群における 2 週時点でのリンパ球数増加 (Δ lymphocyte) のドットプロット。点線は 2 群を完全に分離する Δ lymphocyte $220/\mu\text{L}$ を示す。

† 対照群対回復群, $P < 0.05$; 回復群対持続群, $P < 0.05$ 。

‡ 対照群対回復群, $P < 0.05$; 回復群対持続群, $P < 0.05$; 対照群対持続群, $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$: 各群での 0 週時点での比較。LPD: リンパ増殖性疾患

■結論

LPD 診断時の有意のリンパ球数の減少と MTX 中止後のその回復は、MTX 治療中に発症した LPD の自然回復と顕著に関連した。

■コメント

関節リウマチにおいて MTX 治療に伴うリンパ増殖性疾患の発症を早期に診断することとその予後を予測することは临床上重要である。本報告は、リンパ球数を測定することで診断や予後の予測ができる可能性を示唆している。

東成病院整形外科 野中 藤吾

骨細胞特異的 WNT1 は骨恒常性維持において骨芽細胞の機能を制御する

Osteocyte-specific WNT1 regulates osteoblast function during bone homeostasis

Joeng KS, Lee Y-C, Lim J, Chen Y, Jiang M-M, Munivez E, Ambrose C, and Lee BH

Journal of Clinical Investigation 127 : 2678-2688, 2017

© 2017 American Society for Clinical Investigation

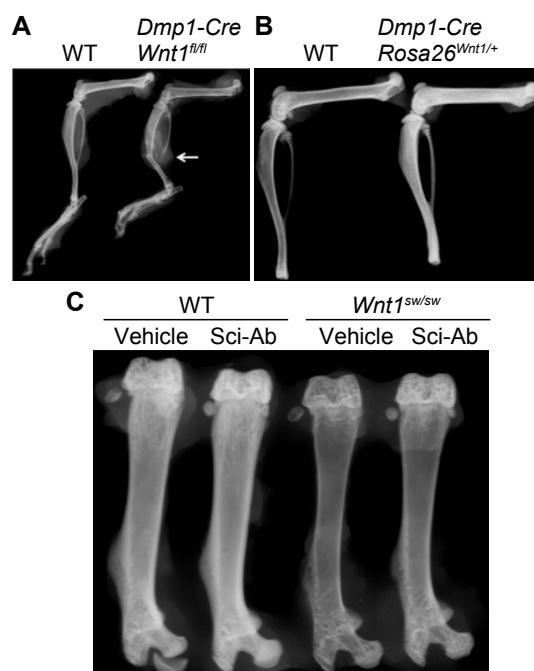
背景

WNT1 変異は骨形成不全症 (OI) や早発型の骨粗鬆症に関連することから、ヒトの骨恒常性に重要な役割を担っていることが明らかになっている。にもかかわらず、WNT1 の産生源や細胞内シグナルなどは不明であった。

方法と結果

著者らは以前、*Wnt1-Cre* を用いて骨細胞が骨での WNT1 産生源の可能性を示したことから、*Dmp1-Cre Wnt1^{fl/fl}* マウスを作製して後期骨芽細胞/骨細胞で *Wnt1* を欠失させた。これらのマウスでは骨芽細胞数や破骨細胞数には影響せず、骨形成低下によって自然発生的な骨折を伴う海綿骨量・皮質骨厚の低下が観察された (図 A)。逆に *Wnt1* を過剰発現する *Dmp1-Cre Rosa26^{Wnt1/+}* マウスを作製したところ、骨芽細胞数や骨形成速度などが上昇することで海綿骨量や皮質骨厚の劇的な増加が誘導されることがわかった (図 B)。

また、最近の研究で WNT が mTOR シグナルを骨芽細胞で活性化することが証明されている。著者らは *Wnt1* を ST2 細胞で過剰発現したところ、mTORC1 の下流ターゲットである S6 リン酸化が上昇することを見出した。mTORC1 シグナルの阻害剤ラパマイシンで *Wnt1* 過剰発現 ST2 細胞を処理すると、*Wnt1* 誘導性アルカリホスファターゼ発現や石灰化が減少したことから、mTORC1 が β カテニン非依存的に *Wnt1* 誘導性の骨芽細胞分化や石灰化に関与していることが示された。実際に、*Dmp1-Cre Rosa26^{Wnt1/+}* マウスにラパマイシンを投与すると、石灰化速度や骨形成速度の低下を介して皮質骨厚を完全に、海綿骨量を部分的に正常化させた。さらに、著者らは全身性の *Wnt1* 機能欠失型変異を持つ WNT1 関連 OI モデル *Wnt1^{sw/sw}* マウスと、mTORC1 の負の制御因子 *Tsc1* を後期骨芽細胞/骨細胞において欠損させる *Tsc1^{fl/fl} Dmp1-Cre* マウスを交配して mTORC1 シグナルを活性化した。*Tsc1^{fl/fl} Wnt1^{sw/sw} Dmp1-Cre* マウスでは *Wnt1^{sw/sw}* マウスと比較して骨形成の上昇と破骨細胞数の減少によって海綿骨量は部分的に、皮質骨厚は完全にレスキューされた。以上から、WNT1 は



【図】骨細胞が発現する *Wnt1* による骨恒常性制御

(A) *Dmp1-Cre Wnt1^{fl/fl}* と野生型のメスマウス 2 ヶ月齢における下肢の X 線像。矢印は骨折部位。(B) *Dmp1-Cre Rosa26^{Wnt1/+}* マウスと野生型のメスマウス 2 ヶ月齢における下肢の X 線像。(C) コントロール、もしくは *Scl-Ab* を投与した *Wnt1^{sw/sw}* マウスと野生型メスマウスの 2 ヶ月齢における大腿骨の X 線像。

mTORC1 を介して骨形成を活性化し、WNT1 機能に対する mTORC1 シグナルの影響は海綿骨と皮質骨で異なることが示唆された。

現在、骨吸収抑制薬が OI 治療の主力であるが、WNT1 関連 OI には限定的な効果しかないことが報告されている。そこで著者らは、抗スクレロシン抗体 (*Scl-Ab*) の治療可能性を調べるため、*Scl-Ab* を *Wnt1^{sw/sw}* マウスに投与したところ、骨折率が低下し、海綿骨量と皮質骨厚の増加をみとめた (図 C)。さらに、*Scl-Ab* 治療した *Wnt1^{sw/sw}* マウスの 3 点曲げ試験では骨の最大荷重、剛性、破断エネルギーが上昇していた。以上の結果は *Scl-Ab* 治療が *Wnt1^{sw/sw}* マウスの骨の質と量を有意に改善したことを示している。

Keywords 骨細胞, WNT1, mTORC1, 抗スクレロシン抗体

[本文目次](#)

■結論

WNT1 関連 OI や骨粗鬆症が、骨細胞からの WNT1 欠損の結果誘導される mTORC1 依存的骨芽細胞機能の低下によっていることが示唆された。また、Scl-Ab が WNT1 関連 OI などに対する効果的な治療選択であることも示された。

■コメント■

これまで、骨細胞内での Wnt シグナルの重要性も明らかにされており、骨細胞は多様な Wnt リガンドの発現細胞かつ標的細胞であることが示唆された。また骨細胞は Scl も特異的に産生することが知られており、他の Wnt リガンドも含め、多様な Wnt シグナルの活性化・抑制を時空間的にどのように使い分けているのかなど、今後のさらなる研究が求められる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人，中島 友紀

miR-23aクラスターは骨芽細胞においてTGF- β シグナルを制御することで骨細胞への分化を促進する

MicroRNA miR-23a cluster promotes osteocyte differentiation by regulating TGF- β signalling in osteoblasts

Zeng H-C, Bae Y, Dawson BC, Chen Y, Bertin T, Munivez E, Campeau PM, Tao J, Chen R, and Lee BH

Nature Communications 8 : 15000, 2017

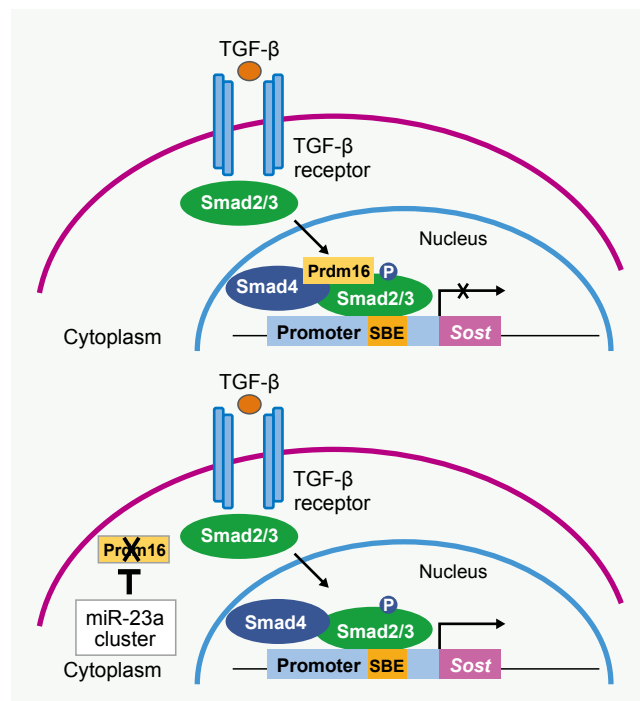
© The Author(s) 2017

背景

骨芽細胞から骨細胞への分化は、ホルモン（副甲状腺ホルモンやグルコルチコイドなど）やサイトカイン（WntやBMP, TGF- β など）といった様々な因子によって制御されている。また、microRNA (miRNA) も骨芽細胞や破骨細胞への分化に重要な役割を果たしていることが報告されているが、骨細胞への分化においてどのようなmiRNAが関与するか、その詳細なメカニズムはよく解っていない。

方法と結果

マウス生後3日齢の頭蓋骨に発現しているmiRNAの網羅的解析としてRNA-seqを行い、miR-23aクラスターが高発現していることを見出した。このクラスターはmiR-23a, miR-27aおよびmiR-24-2で構成され、1本の前駆miRNAとして転写された後、3つの成熟miRNAに切断される。そこで著者らは、*Col1a1* 2.3 kb プロモーターによる骨芽細胞特異的なmiR-23aクラスターのTg (*Col1a1*-miR-23aC) マウスを作製し、*in vivo*解析を行ったところ、骨梁数および骨梁幅の減少、および骨梁間隙の増加に伴う低骨量の表現型を観察した。一方で、miR-23a, miR-27aおよびmiR-24-2の各々に対するデコイを骨芽細胞特異的に強制発現させたTgマウスを作製したところ、miR-23aとmiR-27aのTgマウスにおいても低骨量を示した。さらに骨組織学的形態計測法により、*Col1a1*-miR-23aCマウスの骨芽細胞数と骨石灰化速度は減少し、骨細胞数は増加する一方で、破骨細胞数には変化がなかった。生後3日齢の*Col1a1*-miR-23aCマウス頭蓋骨において、以前著者らが報告したmiR-23aとmiR-27aの標的である*Satb2*や成熟骨芽細胞マーカー*Osteocalcin* (*Ocn*) の発現低下、骨細胞マーカーである*Dmp1*, *Mepe*および*Fgf23*の発現上昇が確認された。また、*Col1a1*-miR-23aCマウスから培養した骨髄由来間質細胞は、成熟骨細胞の特異的マーカーである*Sost*の発現が高かった。これらの結果より、miR-23aクラスターは骨芽細胞から骨細胞への分化を促進していることが示唆された。続いて著者らは、RNA-seqから得られ



【図】骨細胞分化におけるmiR-23aクラスターの作用機序

Prdm16はリン酸化されたSmad2/3と複合体を形成し、SBEを含む*Sost*のプロモーター領域にリクルートして転写を抑制する。骨芽細胞分化時にmiR-23aクラスターは発現上昇し、直接的にPrdm16を抑えることでTGF- β シグナルを介した*Sost*の発現および骨細胞への分化が促進される。

たデータをもとにパスウェイ解析を行い、miR-23aクラスターの標的候補がPrdm16であることを突き止めた。Prdm16はSmad2/3に結合して転写を抑制するリプレッサーであり、TGF- β シグナル伝達経路を負に制御する因子として知られている。Prdm16の3' UTRに種間で高度に保存されたmiR-27a結合部位が存在していたことから、*in vitro*解析でPrdm16がmiR-27aの直接的な標的であり、TGF- β シグナルによる*Sost*の発現抑制に寄与することを明らかにした。さらに著者らは、*Col1a1*-miR-23aCあるいはデコイマウスとSmad結合配列(SBE)にルシフェラーゼの配列を繋いだ遺伝子を有するマウスを交配し、作製したレポーターマウスの*in vivo*解析より、miR-23aクラスターがTGF- β シグナルを促進させ

ることを証明した。即ち、*Colla1-miR-23aC* レポーターマウスの頭部は、野生型マウスより強く発光し、一方でデコイレポーターマウスの頭部は、野生型マウスより発光強度が減弱していた。実際にTGF- β の中和抗体の投与により、*Colla1-miR-23aC* マウスが呈した低骨量の表現型はレスキューされた。

■結論

miR-23aクラスターはPrdm16によるSmad2/3の転写抑制を阻害することで、TGF- β のシグナル伝達経路を促進し、骨細胞分化を促すことが明らかになった(図)。

■コメント■

*miR-23a*と*miR-27a*のデコイマウスにおいても低骨量を示す理由については不明であるが、本研究成果はmiR-23aクラスターがTGF- β シグナルの制御を介して、骨細胞分化に寄与する重要な報告といえる。miR-23aクラスターの各成熟miRNAについて、標的分子の特異性や作用時期など、より詳細な解析が求められる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 佐々木 文之, 林 幹人

感覚神経でのNGF-TrkAシグナルは骨格が機械的負荷に適応するために必要である

NGF-TrkA signaling in sensory nerves is required for skeletal adaptation to mechanical loads in mice

Tomlinson RE, Li Zhi, Li Zhu, Minichiello L, Riddle RC, Venkatesan A, and Clemens TL

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 114 : E3632-E3641, 2017

© 2017 National Academy of Sciences

■背景・目的

骨に存在する細胞は力学的負荷を生化学的シグナルに変換し、高ストレス部に新生骨を誘導し、低ストレスでは骨を除去するメカニズムが存在する。この骨リモデリングにおいて骨細胞はメカノセンサーとして働き、アナボリックとカタボリックの両作用に関与すると考えられているが、骨細胞がそのような機能を発揮するための上流分子シグナルについてはよくわかっていない。骨表面に分布する感覚神経はほとんどがミエリン鞘の薄い、もしくはミエリン鞘のない神経であり、NGFレセプターであるneurotrophic tyrosine kinase receptor1(TrkA)を発現する。本研究では、1NMPP1投与でキナーゼ活性が阻害されるTrkA^{F592A}マウスを用い、力学的負荷による骨の形成における感覚神経の役割を解析した。

■方法・結果

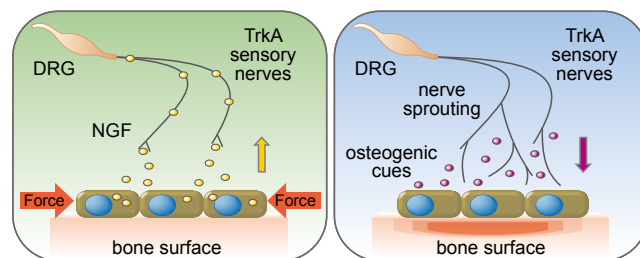
1. TrkA^{F592A}マウスに1NMPP1を投与するとNGFによる圧痛覚過敏や温度刺激に対する感受性の亢進は阻害された。TrkA^{F592A}マウスはTrkA^{wt}マウスと比べて体重、大腿骨の長さ、強度、オープンフィールドテストに変化は見られなかった。

2. TrkA^{F592A}マウスとTrkA^{wt}マウス前肢に力学的負荷を加えると両マウスで尺骨の骨膜や骨内膜に骨形成が誘導されたが、1NMPP1を投与したTrkA^{F592A}マウスでは、骨形成が減少した。

3. NGF-EGFPマウスにおいて肢に力学的負荷を加えると、NGF発現は骨膜や骨内膜のオステオカルシン陽性細胞で上昇した。しかし骨細胞ではNGF発現は見られなかった。

4. NGFは神経の伸長を誘導するため、力学的負荷による尺骨表面骨膜の抹消神経の変化をThy1-YFPマウスで観察した。力学的負荷を加えると、尺骨表面のYFP陽性神経の伸長が力学的負荷の高い領域で見られた。一方、1NMPP1を投与したTrkA^{F592A};Thy1-YFPマウスでは力学的負荷による神経の伸長は観察されなかったことから力学的負荷に応答した骨芽細胞がNGFを産生することによって、神経伸長を促進することがわかった。

5. 感覚神経のTrkAシグナル伝達が骨形成を誘導するメカニズムを、Wnt-βカテニンシグナルに着目し



【図】本研究の仮説

力学的負荷が加わると骨芽細胞はNGFを産生し、感覚神経のNGF-TrkAシグナルが活性化される。NGFによって活性化された神経細胞は、骨膜表面で神経突起を伸長、骨形成因子を放出し骨形成を誘導する

TrkA^{F592A}マウスにBATGALレポーター遺伝子を組み込んだマウスで検討した。力学的負荷でX-Gal陽性骨細胞数が増加したが、1NMPP1投与TrkA^{F592A}マウスでは増加を認めなかった。またTrk^{WT}で見られる力学的負荷によるsclerostinの低下とAxin2, Naked2の上昇が、1NMPP1投与TrkA^{F592A}マウスでは減弱していた。

6. β-catenin cKOマウスから単離した骨芽細胞に力学的負荷を加えNGF発現を検討したが、力学的負荷によって骨芽細胞のNGF発現は野生型骨芽細胞と同様に増加した。

7. NGF投与が力学的負荷による骨のアナボリック反応を促進するか検討した。NGFを力学負荷の1時間前に投与すると、骨形成はさらに増加した。また、BATGALマウスにNGFを投与し力学負荷を加えると、X-Gal陽性骨細胞が増加した。

■結論

本研究は、力学的負荷による骨形成において、NGF-TrkAシグナルを通じた骨芽細胞と感覚神経間の相互作用が重要な役割を果たすことを明らかにした(図)。

■コメント■

NGF-TrkAシグナルの機能不全を示す先天性無痛無汗症での、骨・関節障害の発症メカニズムを説明する一助となる。また現在、筋骨格の痛みに対して抗TrkA抗体や抗NGF抗体が開発されているが、本研究の結果からこれらの抗体の長期投与は骨量減少を招く可能性があることが示唆される。骨疾患の痛みのコントロールの難しさが推察される。

徳島大学生体材料工学 日浅 雅博

光遺伝学による Plexin-B1 の活性化によって明らかとなった破骨細胞と骨芽細胞における細胞間の接触反発作用

Optogenetic activation of Plexin-B1 reveals contact repulsion between osteoclasts and osteoblasts

Deb Roy A, Yin T, Choudhary S, Rodionov V, Pilbeam CC, and Wu YI

Nature Communications 8:15831, 2017

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

■背景・目的

コンタクトリパルジョン（細胞接触反発）は、細胞同士の接触によりそれぞれの細胞が進行方向を変えて互いに離れる現象で、組織形成やがん細胞の転移など様々な生命現象や疾患に関与することが示唆されている。骨リモデリングにおいても、破骨細胞と骨芽細胞が反発することで骨吸収部位では骨形成が起これないと推測されているが、その詳細なメカニズムは不明である。近年、破骨細胞から分泌されるセマフォリン 4D (Sema4D) が、その受容体であるプレキシシン B1 (Plexin-B1) を介して骨芽細胞を骨吸収部位から隔離することが報告された。本研究では、近年開発された光遺伝学（オプトジェネティクス）の最新技術を応用し、破骨細胞と骨芽細胞の接触反発における Plexin-B1 シグナルの役割の解明を行った。

■結果

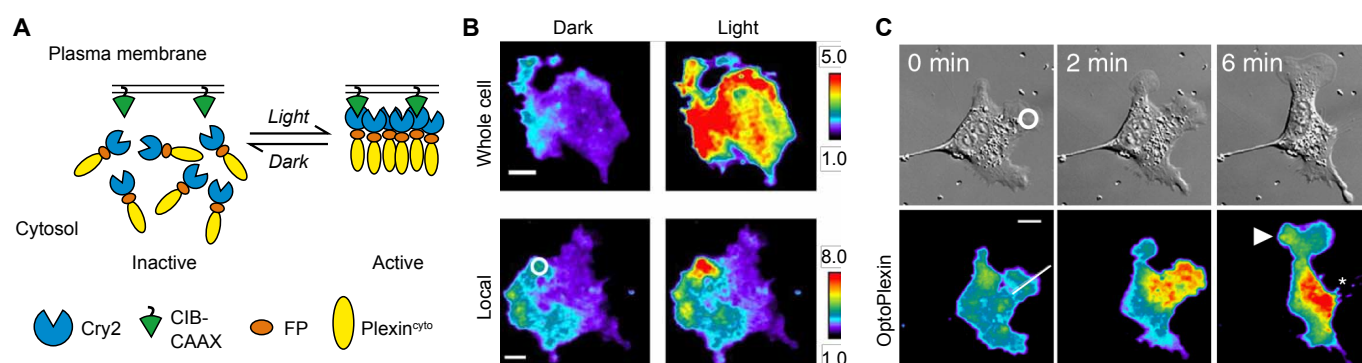
1. ゲノム編集を用いて Plexin-B1 をノックアウトした MC3T3-E1 骨芽細胞様細胞 (KO 細胞) を作製し、創傷治癒アッセイキットを用いて破骨細胞との共培養により、骨芽細胞の遊走とそれに引き続く接触反発について検討を行った。その結果、野生型 MC3T3-E1 細胞は破骨細胞と接触すると接触部位の葉状仮足を引っ込め接触を解除する一方で、接触部位と反対方向に新しい細胞突起を形成して遊走し破骨細胞から離れていく様子が観察された。一方、KO 細胞は破骨細胞と接触しても新しい細胞突起の形成と遊走は見られず、破骨細胞との接触を維持していた。

2. 野生型骨芽細胞と Sema4D を発現していない RANKL 無刺激の骨髄マクロファージを接触させても接触反発は起こらず、その後の遊走も観察されなかった。

3. Sema4D による Plexin-B1 シグナルの活性化を人為的にコントロールするために、光応答タンパク質を遺伝子導入することにより細胞内シグナルを光で制御する光遺伝学（オプトジェネティクス）の応用を試みた。光応答タンパク質である Cry2 に蛍光タンパク質 (図 A:FP) と Plexin-B1 の C 末端ドメイン (図 a: Plexin_{Cyto}) を融合させたキメラタンパク質を作製し、細胞膜のみに発現する CIB-CAAX と共に細胞導入した (図 A)。Cry2 と CIB-CAAX は 440nm の青色光を照射すると細胞膜付近で結合することから (図 A) 光照射した細胞膜の部位特異的に Plexin-B1 シグナルが活性化される実験系を樹立した (図 B)。

4. 骨芽細胞の葉状仮足を標的として直径 5 μm の環状 (図 C 白丸) に青色光を照射し、Plexin-B1 シグナルをピンポイントで活性化させた。その結果、2 分後に Plexin-B1 シグナルの活性化が認められ、6 分後に葉状仮足の退縮 (図 C 星印) が認められた。さらに、照射部位の遠位に新たな葉状仮足様の細胞突起が発現した (図 C 矢頭)。

【図】オプトジェネティクスによる Plexin-B1 シグナルの活性化と骨芽細胞の形態変化
A: 細胞内に導入された Cry2 タンパク質 (Cry2)、蛍光タンパク質 (FP) および Plexin-B1 の C 末端ドメイン (Plexin_{Cyto}) から構成されるキメラタンパク質と、細胞膜に発現する CIB-CAAX は、青色光を照射することにより細胞膜付近で結合し Plexin-B1 シグナルを活性化する。B: 光照射による Plexin-B1 の細胞膜への集積。Cry2-FP-Plexin_{Cyto} と CIB-CAAX を導入した COS-7 細胞に細胞全体 (上段) または一部 (下段左 ○) に青色光を照射し、蛍光タンパク質の集積を測定した。C: 骨芽細胞における Plexin-B1 の活性化と細胞形態変化。直径 5 μm の環状部位 (白丸) に青色光を照射し、細胞形態の変化を観察した。Plexin-B1 シグナルの活性化 (2 分後) に引き続いて、光照射部における葉状仮足の退縮 (星印) と新たな細胞突起の発現 (矢頭) が観察される。



Keywords 光遺伝学（オプトジェネティクス）、骨芽細胞、破骨細胞、Plexin-B1、Sema4D、接触反発

[本文目次](#)

5. Plexin-B1にSema4Dが結合し、細胞遊走に重要なRhoAシグナルが活性化されるためには、Plexin-B1にシグナル伝達分子PDZ-RhoGEF (PRG) およびLARGが結合する必要がある。そこで、改良型GFP遺伝子であるVenusとPRGまたはLARGを融合させたVenus-PRG遺伝子およびVenus-LARG遺伝子をCOS-7細胞に導入し、青色光照射における細胞内局在を検討した。その結果、光照射によってVenus-PRGおよびVenus-LARGは細胞膜へと誘導されることが明らかとなった。

6. RhoAの活性化をモニタリングできるバイオセンサーDora-RhoAを用いて、RhoA活性化部位の検討を行った結果、Plexin-B1の活性化から20秒ほど遅れてRhoAの活性化が観察された。

7. 数理モデルを用いて、光照射部位と細胞突起の出現部位およびその方向性を解析したところ、細胞突起の出現部位は光照射部位から約30 μ m離れており、またその方向性はランダムであった。

8. 光照射によって、細胞骨格に重要なミオシンII調節軽鎖(MRLC)の再編成、細胞突起部位におけるPIP₃および活性型Cdc42の凝集が促進されたことから、骨芽細胞においてPlexin-Bシグナルは細胞形態の変化と遊走を促進するシグナル活性を誘導することが明らかとなった。

9. 細胞運動の先端部には β -Pixと呼ばれるRhoGEFの集積が重要である。Plexin-B1活性化による β -Pixの局在を検討したところ、 β -PixはPlexinB1活性化し葉状仮足が退縮する部位では枯渇する一方で、遠位に出現した細胞突起部位に集積することが明らかとなった。

■結論

光遺伝学手技を応用した研究により、骨芽細胞におけるPlexin-B1の活性化はRhoAシグナルを介してCdc42や β -Pixといった細胞遊走因子の再編成を誘導し、破骨細胞との接触反発を制御していることが明らかとなった。

■コメント■

最新の光遺伝学の手法を駆使して、破骨細胞と骨芽細胞の隔離にSema4Dを介したPlexin-B1シグナルの活性化が重要であることを示した論文である。培養細胞におけるデータはソリッドで興味深いのが、これらの結果が生体内の骨微小環境における骨芽細胞の遊走にどの程度寄与するのかは不明である。今後は二光子レーザー顕微鏡を用いたIn Vivoイメージングなどの手法により、本研究で明らかとなった破骨細胞と骨芽細胞の接触反発とその細胞内シグナルを明らかにしていく必要があるだろう。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

肥満や加齢による骨髓脂肪細胞の蓄積は幹細胞に基づく造血再生や骨の治癒を障害する

Adipocyte accumulation in the bone marrow during obesity and aging impairs stem cell-based hematopoietic and bone regeneration

Ambrosi TH, Scialdone A, Graja A, Gohlke S, Jank A-M, Bocian C, Woelk L, Fan H, Logan DW, Schurmann A, Saraiva LR, and Schulz TJ

Cell Stem Cell 20 : 771-784.e6, 2017

© 2017 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

背景

加齢や肥満は骨髓脂肪細胞を蓄積させ、この過程が骨形成や造血の再生を障害していると考えられていたが、これらの関係性は明らかにされていなかった。

方法と結果

本研究で、筆者らは骨での脂肪形成性と骨形成性である4つの細胞系列を同定した。すなわち、間葉系幹細胞様の特徴を持ち、血管周辺に存在する $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^+$ のポピュレーション、骨軟骨分化能を有する前駆細胞 $CD45^-CD31^-Sca1^+PDGFR\alpha^+$ (以下 OPC) のポピュレーション、脂肪分化能を有する前駆細胞 $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^-$ (以下 APC) のポピュレーション、脂肪細胞の前駆細胞より成熟している $CD45^-CD31^-Sca1^+Zfp423^+$ のポピュレーションの4つである。また、中でも $Prx1-Cre$ を発現する $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^+$ の幹細胞様ポピュレーションは骨形成性もしくは、脂肪形成性の2つの前駆細胞ポピュレーションへの分化能を有することもわかった(図)。

加齢によって脂肪形成性マーカー *Pparg* 発現が増加することが報告されていたが、著者らは、2ヵ月齢と25ヵ月齢のマウスを用いて検証した結果、*Pparg* 発現は増加せず、骨形成性マーカー *Osx/Sp7* 発現低下が見られたことから、加齢により骨形成が障害されることがわかった。また、高脂肪食を与えると脂肪前駆細胞の増殖が活性化され、老齢マウスほど有意に促進されていた。以上から、若齢マウスに比べ老齢であるほど骨形成が障害されやすく高脂肪食による脂肪形成促進への抵抗性が低いことが見出された。さらに、骨髓脂肪細胞が造血に負の影響を与えるという報告があることから、骨内へ APC もしくは脂肪細胞前駆細胞を移植したところドナー由来の造血系前駆細胞の再構築能の減少が見られた。一方で、 $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^+$ を移植するとドナー由来造血系前駆細胞の再構築能の回復が見られたことから、多分化能を有する $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^+$ 細胞ポピュレーションは、脂肪形成性刺激により脂肪細胞

系列に分化して、それと同時に造血系再構築シグナルを産生するが、脂肪形成ポピュレーションは造血系の再構築を抑制することが明らかにされた。

さらに、4つのポピュレーションを骨折モデルマウスの骨折部位近傍に移植してから14日後に μ CT により骨密度を解析すると、どのポピュレーションも移植していないコントロールに比べて、脂肪形成性ポピュレーションを移植した場合は大幅な骨密度の減少が見られた。これにより脂肪細胞系列が骨折治癒に対して抑制性の効果を示すことが明らかになった。

最後に、著者らは骨の治癒に対して負の影響を及ぼす脂肪形成性ポピュレーションが発現する分子を同定するために RNA-seq 解析により4つのポピュレーションを比較し、脂肪形成性細胞が最も高く発現する液性分子 *Dpp4* に着目した。そこで、 $CD45^-CD31^-Sca1^+CD24^+$ と APC を DPP4 阻害剤シタグリプチンで刺激すると、*in vitro* で骨形成性前駆細胞の *Osx/Sp7* 発現を上昇させ、APC の *Pparg* 発現を低下させた。さらに、骨折部位に脂肪形成性細胞を移植し、その後シタグリプチンを投与すると脂肪形成性細胞による骨折部位での骨形成抑制効果を完全に抑制し、一方で OPC 移植に伴う骨折治癒を促進させた。

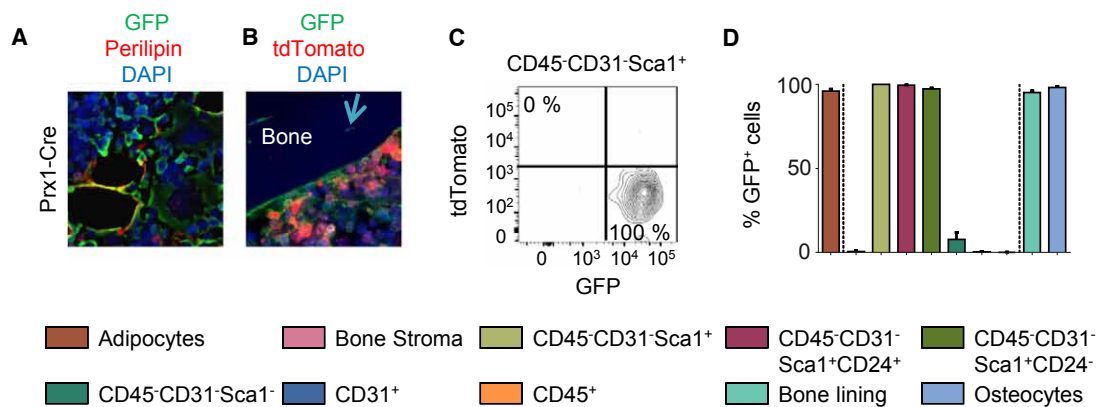
結論

骨に存在する脂肪形成性細胞系列の分子的特性が明らかになり加齢、肥満と骨の治癒、造血再生の関係性が示唆された。

コメント

DPP4 阻害剤はすでに2型糖尿病の治療薬として臨床応用されているが、骨折リスクに対する効果に関しては明確な結論が得られていない。これまでは DPP4 のターゲットである GIP を介した直接的な作用が提唱されてきたが、今後、本研究で明らかにされたポピュレーションに対する解析が必要とされる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 土井 健太郎, 林 幹人, 中島 友紀



【図】 骨髄脂肪細胞は間葉系細胞であり、内皮系細胞・造血系細胞ではない

- (A) Prx1-CreによるmTmGレポーターを用いた骨髄脂肪細胞の解析。緑はEGFP、赤はペリリピン、青はDAPIである。
- (B) 骨ライニング細胞と皮質骨内の骨細胞の解析。矢印は骨細胞、緑色はGFP、赤はtdTomato、青はDAPIである。
- (C) CD45-CD31-Sca1⁺ ポピュレーション中のtdTomato⁺とGFP⁺細胞の解析。
- (D) GFP⁺骨髄脂肪細胞と骨ライニング細胞、骨細胞の画像上の定量解析と骨髄脂肪細胞のフローサイトメトリーによる解析。

血管内皮細胞の骨芽細胞への形質転換が前立腺がんの造骨性骨転移を成立させる

Endothelial-to-osteoblast conversion generates osteoblastic metastasis of prostate cancer

Lin S-C, Lee Y-C, Yu G, Cheng C-J, Zhou X, Chu K, Murshed M, Le N-T, Baseler L, Abe J, Fujiwara K, deCrombrughe B, Logothetis CJ, Gallick GE, Yu-Lee L-Y, Maity SN, and Lin S-H

Developmental Cell 41 : 467-480.e3, 2017

© 2017 Elsevier Inc.

■背景・目的

前立腺がんは造骨性に骨に転移するが造骨のメカニズムは良く分かっていない。組織学的に造骨は腫瘍近辺の骨表面ではなく、腫瘍のストローマ内から生じることが示されている。腫瘍増大に必須の血管新生において動員される血管内皮細胞はストローマ細胞としての特性を有し、進行性骨化性線維形成異常症 (FOP) では骨芽細胞に転換して異所性に骨形成を起こす。本研究では血管内皮細胞が前立腺がんの造骨性転移において果たす役割について検討した。

■方法・結果

1. ヒト前立腺がん細胞PCa-118bを免疫不全Scidマウス皮下に接種すると骨芽細胞による造骨を伴う腫瘍の形成が見られた。

2. 腫瘍内で見られる骨芽細胞がヒト (腫瘍)、あるいはマウス由来であるかを確かめるために2.3kb $\alpha 1$ (I) コラーゲンプロモーター制御下で β galを発現するCol- β galマウスとSCIDマウスとを交配したCol- β gal/SCIDマウスを作製し、その皮下にPCa-118bを接種した。その結果、異所性骨形成を伴う腫瘍内に β gal陽性の骨芽細胞を認め、骨芽細胞はマウス由来であることが示された。

3. 血管内皮細胞マーカー Tie2および骨芽細胞マーカーオステオカルシン (OC) に対する抗体を用いた免疫組織染色により腫瘍内の骨ではOC陽性の骨芽細胞とTie2陽性細胞の共存、また骨辺縁部ではOC陽性;Tie2陽性細胞の局在を認めた。

4. パラフィン包埋したヒト前立腺がん骨転移切片においてもOC陽性;Tie2陽性の骨芽細胞を検出した。

5. PCa-118b細胞から産出され血管内皮細胞の骨芽細胞への転換を誘導する因子について血管内皮細胞株2H11を用いて検索した結果、BMP-4が同定された。一方TGF β 2には骨芽細胞転換促進作用は見られなかった。

6. 骨形成を誘導しないヒト前立腺がん細胞C4-2bにBMP-4を過剰発現し (C4-2b-BMP-4) 皮下に接種すると

異所性骨形成を誘導した。

7. 前立腺がん患者の切片をBMP-4抗体により免疫染色を行った結果、原発巣がんではBMP-4の発現は低かったが、骨転移がんではBMP-4が強く発現されていた。

8. Tie^{Cre}/Rosa^{tdTomato}マウスの大腿骨内にBMP-4を過剰発現するマウス前立腺がん細胞株Tramp-C2を接種したところ、腫瘍内に形成された骨辺縁部にOC陽性;tdTomato赤色蛍光陽性骨芽細胞を認め、腫瘍内の骨芽細胞がマウス血管内皮細胞由来であることが確認された。

9. 血管内皮細胞2H11をBMP-4で処理するとosterix (OSX) 発現が増加した。2H11細胞のOSXをノックダウンするとBMP-4処理によるOC上昇が消失した。さらにOSXを2H11細胞に過剰発現し、BMP-4で処理するとOC発現、ならびにアルカリホスファターゼ活性が増加した。

10. 血管内皮細胞特異的にOSXを欠失するScidマウス (Tie2-Cre;Oxsf^{fl/fl};Scid^{+/+}) の皮下にC4-2B-BMP-4を接種すると異所性骨形成はOxsf^{fl/fl};Scid^{+/+}に接種した場合に比べて有意に低下した。

11. オスとメスのTie2-Cre;Oxsf^{fl/fl};Scid^{+/+}マウス皮下にMDA-PCa-118bを接種した場合もOxsf^{fl/fl};Scid^{+/+}に接種した場合に比べて異所性骨形成は減少し、腫瘍の増大も有意に低下した (図)。

■結論

腫瘍が産出するBMP-4によって誘導される血管内皮細胞の骨芽細胞への転換は前立腺がんの造骨性骨転移のメカニズムの一つである。

■コメント

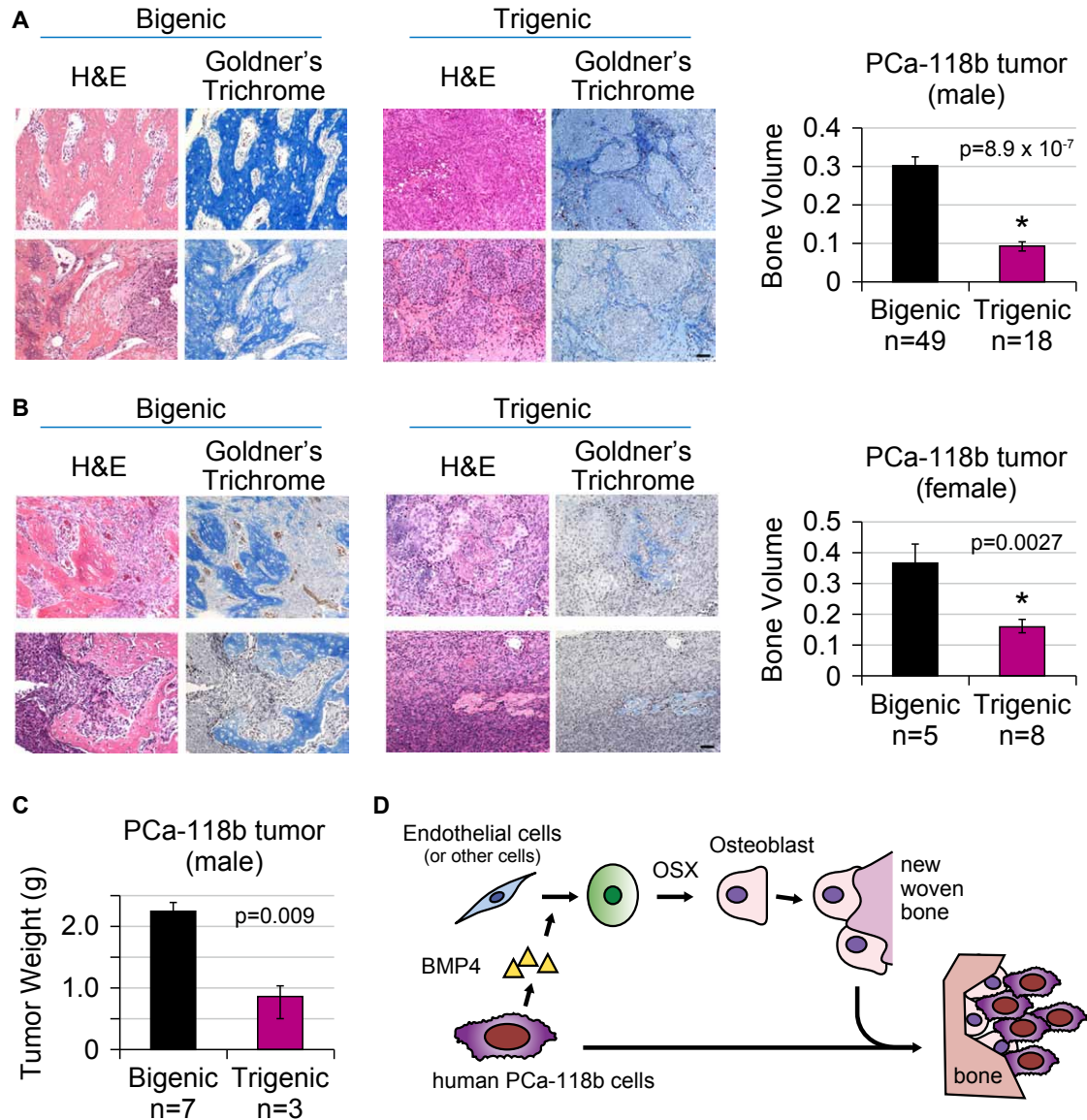
前立腺がんの造骨性骨転移のメカニズムをこれまでとは異なる角度から検討したユニークな研究である。ただBMP-4中和抗体などを使って血管内皮細胞の骨芽細胞への転換を抑制して前立腺がんの造骨性骨転移を減少させた場合に、担がんマウスの生存期間が延長されるといった治療的観点からの実験が行われていないことが残念である。

大阪大学歯学研究科生化学教室 米田 俊之

Keywords 前立腺がん, 造骨性骨転移, 骨芽細胞, 血管内皮細胞, BMP-4

[本文目次](#)

PCa-118b tumor



【図】 血管内皮細胞特異的にOSXを欠失するマウスではPCa-118b腫瘍内の異所性骨形成は有意に低下する。

A) オスの Bigenic (OSX^{fl/fl}/B6^{soid+/+}) および trigenic (Tie2^{Cre}/OSX^{fl/fl}/B6^{soid+/+}) マウスで形成されたPCa-118b前立腺がんのHEおよびGoldner's三重染色。右図:腫瘍内の異所性骨形成量。

B) メスの Bigenic (OSX^{fl/fl}/B6^{soid+/+}) および trigenic (Tie2^{Cre}/OSX^{fl/fl}/B6^{soid+/+}) マウスで形成されたPCa-118b前立腺がんのHEおよびGoldner's三重染色。右図:腫瘍内の異所性骨形成量。

C) オスの bigenic および trigenic マウスに形成されたPCa-118b腫瘍の重量。

D) 血管内皮細胞の骨芽細胞への転換を通じた前立腺がん誘導性骨形成モデル。前立腺がん細胞がBMP-4を分泌し、血管内皮細胞、あるいは他の間質細胞のOSX発現を増加させ、骨芽細胞への転換を誘導する。

アクチビンAはmTORシグナルを活性化し，進行性骨化性線維異形成症における軟骨形成を促進する

Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva

Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, Jin Y, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J, and Ikeya M

Journal of Clinical Investigation 127 : 3339-3352, 2017

© 2017 American Society for Clinical Investigation

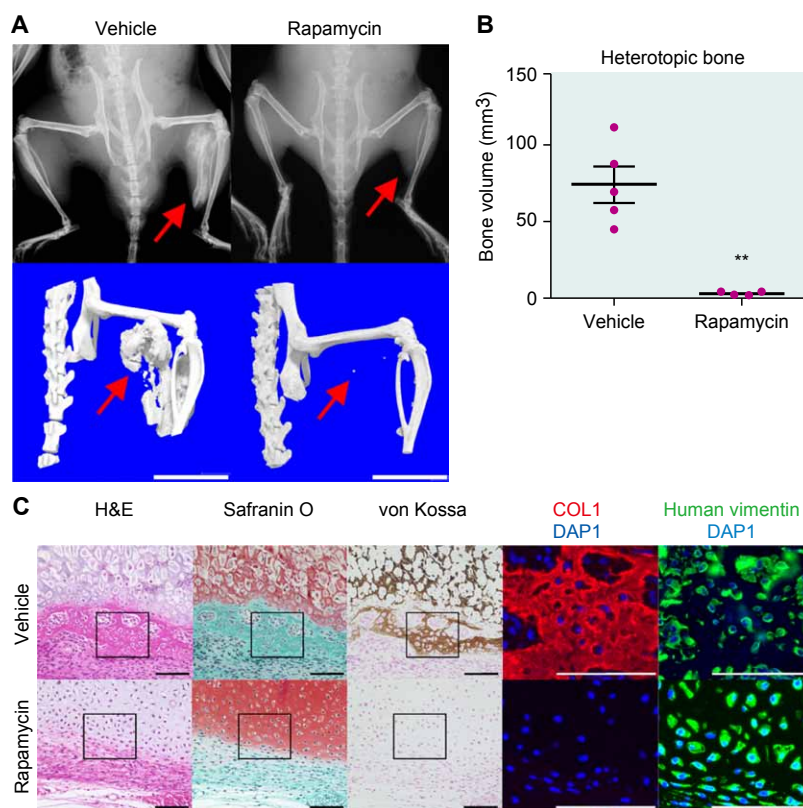
背景

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は，外傷により筋組織に軟骨内骨化が誘導され異所性骨を生じる希少疾患である。この疾患の原因はBMP1型受容体のACVR1遺伝子の変異（本稿ではFOP-ACVR1と表記する）であることが明らかになっている。近年，著者らは野生型とは異なり，FOP-ACVR1に対してはアクチビンAがアゴニストとして機能し下流シグナルを活性化し，骨化を誘導することを明らかにした。しかし，FOP-ACVR1シグナルの詳細については不明な点が多く残されていた。

方法と結果

FOPにおけるアクチビンA下流で活性化するシグナルを明らかにするために，低分子化合物ライブラリを用いたハイスループットスクリーニングを行なった。まず，FOP患者細胞から樹立したiPS細胞（FOP-iPS細胞）にCol2a1プロモーターとアグリカンエンハンサーによってルシフェラーゼを発現するベクターを導入し，レポーター細胞を作出した。これにアクチビンAを添加すると軟骨形成が誘導され，同時にルシフェラーゼが発現する。ルシフェラーゼ活性を指標に約7,000の低分子化合物のアクチビンシグナルへの影響を解析したところ，549化合物がルシフェラーゼ活性を40%以上抑制した。この中で，IC₅₀が1 μM未満かつ細胞毒性の低い化合物を抽出したところ，76化合物が残った。この中にはステロイドやレチノイン酸受容体アゴニストなど，既知の異所性骨化阻害化合物が多く含まれていた。

著者らは，候補化合物の中にmTOR阻害薬が複数含まれることに注目した。ラパマイシン，エベロリムス，テムシロリムスによる軟骨形成の阻害作用を評価したところ，ラパマイシンのIC₅₀が最小であった。そこで，生体における異所性骨化におけるmTORシグナルの関与



【図】ラパマイシンはFOP患者細胞による異所性骨の形成を抑制する

FOP患者由来iPS細胞から誘導した間葉系幹細胞とドキシサイクリン誘導性にアクチビンAを発現するC3H10T1/2細胞をNOD/SCIDマウスに移植し，ドキシサイクリンを注射投与することで異所性骨化を誘導した。このモデルマウスにラパマイシンを5 mg/kg, 1日1回, 週5日経口投与した。(A)単純エックス線写真および3D-CT写真。ドキシサイクリン投与で誘導される異所性骨がラパマイシン投与で顕著に抑制された。矢印：異所性骨。スケールバー：10 μm。(B)CT像より算出した異所性骨の体積。ラパマイシン投与によって異所性骨化はほぼ抑えられた。(C)異所性骨の各種組織染色，免疫組織染色像。ラパマイシン投与により異所性骨の形成抑制を認めた。この抑制作用は，ヒト細胞の排除によるものではないことがヒトビメンチンに対する免疫組織染色により確認された。スケールバー：100 μm。

を解析した。ドキシサイクリン依存的に変異ACVR1を発現するコンディショナルノックインマウスを作成し，このマウスで誘導される異所性骨化へのラパマイシンの効果を解析した。ドキシサイクリンの注射部位には顕著な異所性骨の形成を認めたが，ラパマイシン投与個体では骨化はほとんど認められなかった。ラパマイシンの異所性骨化抑制能は，この新規マウスモデルだけでなく，BMP-7投与モデルでも認められた。さらに，ヒト細胞

による異所性骨化におけるmTORシグナルの寄与を確認するために、ヒト細胞による異所性骨化誘導モデルを確立した。FOP-iPS細胞より誘導した間葉系幹細胞(FOP-iMSC)と共にドキシサイクリン依存的にアクチビンAを発現するC3H10T1/2細胞をNOD/SCIDマウスに移植した。ドキシサイクリンの局所注射により異所性骨化が誘導され、ラパマイシンによりそれが抑制された(図)。ラパマイシンは経口投与でも腹腔内投与でも有効であり、また、骨化誘導後2週間後に投与開始しても抑制作用が見られた。

次に、FOP-iMSCを用いて異所性骨化におけるmTORシグナルの解析を行った。MTORをノックダウンすることによりアクチビンAにより誘導される軟骨形成が大きく抑制されたことからmTORシグナルがFOP-ACVR1下流シグナルに重要であることが示された。アクチビンAはコントロール細胞と比較して、FOP-iMSCにおいてより強くmTORを活性化した。PI3K, AKT, p38MAPK阻害剤を用いた解析から、mTOR活性化にはPI3KとAKTが関与することが示された。DNAマイクロアレイを用いてFOP-iMSCがアクチビンA刺激で発現する遺伝子を解析したところ、mTORシグナル関連遺伝子の有意な発現変動を認めた。mTORシグナルの上流因子を探索したところ、LPAの生合成を誘導する酵素であるENPP2が最も大きく発現上昇することを見出した。ENPP2のノックダウンやENPP2阻害剤の投与により、FOP-iMSCのアクチビンAによるmTOR活性化と軟骨細胞分化は抑制された。

■結論

FOP細胞において、アクチビン下流でENPP2, LPA, PI3K, AKTによってmTORが活性化することによって、軟骨内骨化が誘導される。

■コメント■

ACVR1がFOPの責任遺伝子であることが判明したのは10年以上前になるが、その後しばらくFOP-ACVR1に対するリガンドは不明であった。近年、著者らによってFOP患者からiPS細胞が樹立され、それを用いた解析によってアクチビンAがリガンドとして機能することが明らかにされた。また、海外のグループでも新しいFOPモデルマウスが作出され、アクチビンAの重要性が示された。このように、近年のFOP研究の躍進は目覚ましく、多くの研究者がその動向に注視している。本研究によりアクチビンAの作用メカニズムが明らかになったことで、治療薬開発が加速されと考えられる。今回注目されたラパマイシンは、投与経路や投与タイミングがフレキシブルであり、臨床応用する上で大きなアドバンテージがあると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人, 中島 友紀

卵胞刺激ホルモン(FSH)の阻害は熱発生効率の高い脂肪組織形成を誘導し、体脂肪を減少させる

Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat

Liu P, Ji Y, Yuen T, Rendina-Ruedy E, DeMambro VE, Dhawan S, Abu-Amer W, Izadmehr S, Zhou B, Shin AC, Latif R, Thangeswaran P, Gupta A, Li J, Shnayder V, Robinson ST, Yu YE, Zhang X, Yang F, Lu P, Zhou Y, Zhu L-L, Oberlin DJ, Davies TF, Reagan MR, Brown A, Kumar TR, Epstein S, Iqbal J, Avadhani NG, New MI, Molina H, van Klinken JB, Guo EX, Buettner C, Haider S, Bian Z, Sun L, Rosen CJ, and Zaidi M

Nature 546 : 107-112, 2017

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

背景・目的

卵胞刺激ホルモン (FSH ; Follicle stimulating hormone) は脳下垂体で合成され、卵胞の成熟やエストロゲンの分泌を制御するホルモンである。血液中のFSH濃度は閉経周辺期から急激に増加することが知られており、閉経による更年期障害にFSHが関与していることが示唆されている。骨においてもFSHは破骨細胞に直接作用して骨吸収を促進し、Fsh抗体は、閉経モデルマウスの骨量減少を抑制することが報告されている。本研究では、もう一つの代表的な更年期障害である内臓脂肪の増加に対するFsh抗体の効果について検討を行った。

結果

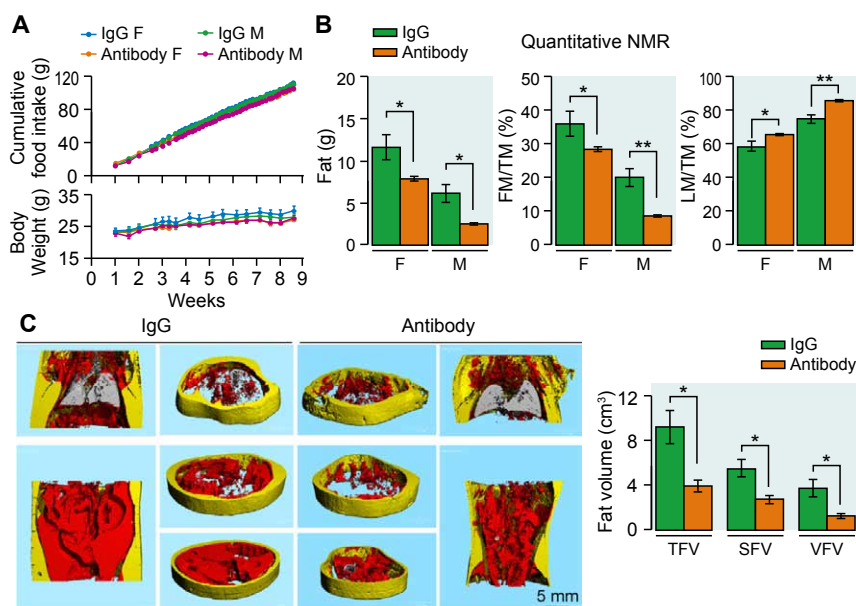
1. 数理モデリングによる構造解析の結果、Fsh抗体はFshの β サブユニットに特異的に結合し、Fsh受容体 (Fshr) とFshの結合を阻害することによりFshの作用を抑制することが明らかとなった。

2. 高脂肪食で飼育したマウスにFsh抗体またはコントロールIgGを投与したところ餌摂取量および体重増加に有意な差は見られなかったが、Fsh抗体は性別に関係なく脂肪量を減少させ非脂肪量を増加させることが、NMR解析により明らかとなった (図AB)。また、マイクロCT解析において、Fsh抗体は総脂肪量、皮下脂肪および内臓脂肪のすべてを減少させた (図C)。

3. Fsh抗体による体脂肪の減少は、高齢マウスおよび30℃の高温で飼育したマウスでも観察された。

4. Fsh受容体ヘテロ欠損マウス (以下Fshr^{-/-}マウス) は野生型マウスに比較して、総脂肪量、皮下脂肪および内臓脂肪が増加していた。しかし、Fshr^{-/-}マウスにFsh抗体を投与しても、脂肪組織量の減少は認められなかった。

5. 卵巣摘出マウス (OVXマウス) は偽手術マウスに比較して血中Fsh濃度が増加し内臓脂肪の有意な増加が観



【図】Fsh抗体による肥満改善作用

A. 高脂肪食で飼育した3ヵ月齢C57BL/6Jマウスに、200 μ gのFsh抗体(Antibody)またはコントロールとして同量のIgG(IgG)を8週間投与し、餌摂取量(上段)ならびに体重(下段)を測定した。**B.** NMRによる脂肪組織の測定。F: 雌マウス, M: 雄マウス, FM: Fat mass, TM: Total mass, LM: Lean mass。**C.** マイクロCT解析による脂肪組織像(左パネル)と、脂肪組織量の計測。TFV: 総脂肪量, SFV: 皮下脂肪, VFV: 内臓脂肪

察された。しかし、Fsh抗体はOVXマウスおよび偽手術マウスの両方において、総脂肪量、皮下脂肪および内臓脂肪のすべてを減少させ、また、骨髓脂肪細胞の増加も有意に抑制した。

6. Fsh抗体は、血中ノルアドレナリン濃度、血糖値や糖負荷試験などの糖代謝、さらにはコレステロール値などの脂質代謝に影響はなかった。しかし、Fsh抗体はマウスの運動量を増加させることなく酸素消費 (VO₂) やエネルギー消費量 (energy expenditure: EE) などの熱発生に関するパラメーターを増加させることが、間接熱量測定法により明らかとなった。

7. 褐色脂肪細胞はミトコンドリア脱共役蛋白Ucp1発現を介して熱を発生し肥満を防止するが、Fsh抗体は褐色脂肪細胞の組織量には影響せずにUcp1の発現を増加させた。

8. 近年、形態的には肥満を助長する白色脂肪細胞様であるが、機能的には褐色脂肪細胞と同様に熱発生効率の高いベージュ脂肪細胞と肥満との関係が注目されている。Fsh抗体は白色脂肪細胞における褐色脂肪細胞マーカー遺伝子群 (*Ucp1*, *Cox7*, *Cidea*, *Cox8a*) を顕著に増加させ、白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化を亢進した。

9. 肥満患者の治療を念頭におき作製したヒト型モノクローナル FSH 抗体も脂肪量を顕著に減少させた。

■結論

Fsh抗体は白色脂肪細胞のベージュ脂肪細胞化を促進することにより脂肪細胞における熱発生を増加させ、体脂肪を減少させることが明らかとなった。

■コメント■

脂肪の熱発生に対する Fsh の機能とその分子メカニズムを明らかにするとともに、Fsh抗体が骨粗鬆症のみならず閉経後の更年期障害として全世界的な社会問題となっている肥満の治療にも有効であることを示した論文である。食欲の抑制や栄養吸収過多を遮断する方法が主流であった従来の肥満治療に、Fsh機能抑制により脂肪組織での熱発生を増加させ体脂肪を減少させるという異なる角度からのアプローチを提唱したことは意義が深い。著者らは既にヒト型モノクローナル抗体の作製に成功しており、Fsh抗体が肥満と骨粗鬆症をターゲットとした更年期障害の新しい治療薬として登場する可能性が期待される。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

X染色体優性低リン血症性くる病モデルマウス：*Hyp* マウスに対するカルシミメティック：R568とカルシトリオールの効果の比較検討

Comparison of calcimimetic R568 and calcitriol in mineral homeostasis in the *Hyp* mouse, a murine homolog of X-linked hypophosphatemia

Leifheit-Nestler M, Kucka J, Yoshizawa E, Behets G, D'Haese P, Bergen C, Meier M, Fischer D-C, and Haffner D

Bone 103 : 224-232, 2017

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

X染色体優性低リン血症性くる病：X-linked hypophosphatemia (XLH) は、PHEX 遺伝子の変異により骨における fibroblast growth factor 23 (FGF23) の産生が亢進し、尿細管におけるリン再吸収の低下と1,25水酸化ビタミンD (1,25D) 産生が抑制されることで発症する疾患であり、ヒトの遺伝性低リン血症性くる病の中で最も頻度が高い。

本疾患に対する治療は1,25Dとリン製剤だが、治療による FGF23 の反応性上昇が生じ、低リン血症や骨変形の完全な改善には至らない。一方で、本疾患では1,25Dの産生抑制とそれに伴う低カルシウム血症を代償するために続発性副甲状腺機能亢進症：secondary hyperparathyroidism (sHPT) が生じている。PTHの上昇も尿細管でのリン再吸収を抑制することから本疾患の低リン血症を助長する一因となっており、続発性の骨粗鬆症も惹起していると考えられる。

方法

本研究では、XLHモデルマウスである *Hyp* マウスにおいて、PTH-ビタミンD-FGF23-Klotho系に対して異なる作用を有するカルシウム感受受容体アロステリックモジュレーターであるカルシミメティック：R568と、カルシトリオール：1,25Dの効果と比較検討された。4週齢の *Hyp* マウスに対して、R568, 1,25D, 溶媒を28日間投与した。

結果

Hyp マウスにおいて R568 と 1,25D は共に PTH を低下させたが、リン濃度を上昇させたのは 1,25D のみであった (表)。1,25D 投与群では尿中カルシウムの増加、骨での FGF23 mRNA 合成の亢進、血中 FGF23 濃度の上昇が認められたが、R568 投与では全長 FGF23 濃度は変化しなかった。1,25D 投与は大腿骨長や体重を著明に改善し、成長板の形態や骨石灰化も部分的に改善したが、R568 の投与では同様の効果を認めなかった。マイクロCTでの大腿骨 (後肢) の解析においても、1,25D は骨長やの石灰化を明らかに改善したものの、R568 ではごく軽度の改善にとどまった (図)。

結論

Hyp マウスに対して R568 は PTH 濃度を低下させたものの、リン濃度の改善効果はなく、そのため骨変形も改善しなかった。一方で 1,25D は成長や骨石灰化を改善したため、*Hyp* マウスでの 1,25D の重要性が改めて明らかとなった。

コメント

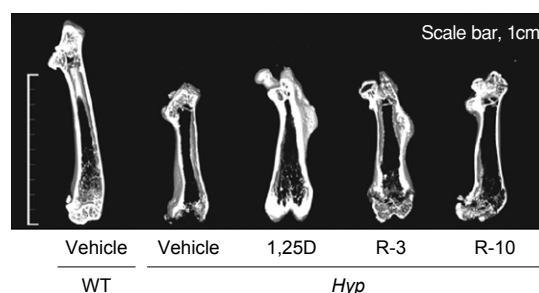
FGF23 関連低リン血症では、抑制された活性型ビタミンDと低カルシウム血症を代償するために PTH が上昇する。しかし低リン血症は FGF23 の尿細管への作用と 1,25D の合成抑制により生じており、PTH の上昇のみを標的とした治療法では低リン血症や骨変形の改善は見

【図表】野生型マウスと *Hyp* マウスにおいて媒材, 1,25D, R568 (3, 10mg/kg) を4週間投与した後の血清, 尿パラメーターへの影響と大腿骨 (後肢) の変化 (マイクロCT)

Parameters	WT	<i>Hyp</i>			
	Vehicle	Vehicle	1,25D	R-3	R-10
S calcium [mg/dL]	10.0 ± 1.6	8.3 ± 0.8 ^a	8.7 ± 1.0	9.9 ± 3.3	9.0 ± 1.4
S-phosphate [mg/dL]	8.6 ± 1.3	5.6 ± 1.2 ^a	7.7 ± 1.6 ^b	5.8 ± 1.1	5.5 ± 2.1
S-iPTH [pg/mL]	182 ± 181	517 ± 395 ^a	62 ± 59 ^b	242 ± 170 ^b	305 ± 182
U calcium [mg/24 h]	0.19 ± 0.1	0.19 ± 0.0	0.51 ± 0.1 ^b	0.13 ± 0.1	0.21 ± 0.1
U-phosphate [mg/24 h]	1.09 ± 0.5	0.79 ± 0.3	1.23 ± 0.6	0.63 ± 0.3	1.14 ± 0.5
TRP [%]	97.5 ± 1.1	89.7 ± 5.5 ^a	87.6 ± 13.4	87.3 ± 9.0	86.9 ± 3.2
TMP/GFR [mg/dL]	11.7 ± 2.0	5.6 ± 1.7 ^a	7.7 ± 3.1	5.7 ± 1.6	4.19 ± 0.8

データは平均値 ± SD で表示。S=血漿, U=尿, iPTH=インタクトPTH。a: 溶媒で処理した野生型マウスと比較し $p < 0.05$ 。b: 溶媒で処理した *Hyp* (イタリック) マウスと比較し $p < 0.05$ 。

Hyp マウスに対して、1,25D は血清リン濃度と PTH を改善し、骨長もやや改善させた。一方、R568 では PTH 濃度は低下し、海綿骨の比率や数などはやや増加したものの、血清リン濃度は改善せず、骨長の短縮などの骨変形は改善しなかった。



Keywords FGF23, X染色体優性低リン血症, くる病, ビタミンD, カルシミメティック

[本文目次](#)

込めないと考えられるが、実際に今回の検討ではそれが証明された。またPTHの上昇がXLHにおける生理的代償であることを考えると、カルシミメティックでPTHを低下させることが個体にとって長期的に利益をもたらすかは不明である。一方、実臨床においてFGF23関連低リン血症性に対して従来療法である1,25Dとリン製剤を長期に使用すると、代償の範疇を超えるsHPTの発症を経験することが多い。このsHPTはリン製剤の減量では改善しにくく対応に難渋する。私見だが、リン製剤投与直後のリン濃度が意外と高値となりPTH分泌を刺激し続けることで、慢性腎不全の際のように長期経過にて副甲状腺過形成～腺腫を生じるものと考えている。ゆえに、今後XLHで従来療法に加えてカルシミメティックを追加投与することでコントロール困難なsHPTを予防できるか検討することは依然有意義であると考えている。また従来1,25Dによる治療では、本論文でも示されているように高カルシウム尿を呈し腎性尿崩症を併発し得るため、脱水による急性腎前性腎不全とその後の慢性腎不全も問題となる。現在臨床治験中の完全ヒト型抗FGF23抗体：burosumabは、本疾患の病態の出発点であるFGF23の作用を抑えることから、上記のアンメットニーズを全て解消できる可能性があり期待されている。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

マラリア原虫由来産物が骨髄に残留し、慢性的な骨減少を促進する

Plasmodium products persist in the bone marrow and promote chronic bone loss

Lee MSJ, Maruyama K, Fujita Y, Konishi A, Lelliott PM, Itagaki S, Horii T, Lin J-W, Khan SM, Kuroda E, Akira S, Ishii KJ, and Coban C

Science Immunology 2, 2017

2017 © The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science.

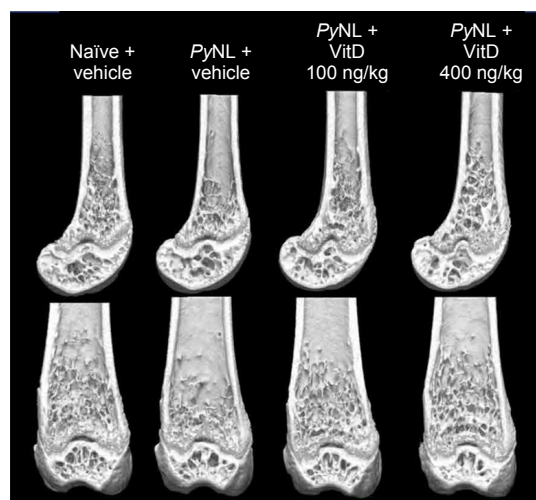
■背景

マラリアは全世界で年間約2億人が罹患し50万人以上が死に至る感染症であり、様々な重篤な合併症を引き起こす。免疫の確立により回復した生存者においても感染後の長期的な合併症に苦しめられるケースが多い。多孔性骨病変の発症率の上昇や幼児の発達遅延など骨組織に関わる症例も報告されているが、マラリア感染による骨の病態学は、いまだ不明な点が多いのが現状である。

■方法と結果

Plasmodium yoelii nonlethal (PyNL) と *Plasmodium chabaudi chabaudi* (Pcc) の2種類のマラリア感染モデルを構築し、急性期・回復期・慢性期の3つのタイムコースで骨量の変化を評価した。マイクロCT解析によりPyNLおよびPcc感染マウスが骨量を減少させ、骨梁間隙を増加させた。骨の成長期である3週齢のマウスにPyNLを感染させた場合、非感染のマウスと比べ大腿骨の成長が抑制されていた。また、感染3週間後に寄生虫をクリアランスしたマウスを解析したところ、大腿骨の長さは正常に回復していたが、骨量減少の回復には至らなかった。以上の結果から、マラリア感染が骨量の減少や骨発生を阻害することが示唆された。

また、早期のマラリア感染は骨吸収も骨形成も低下させる一方、慢性期においてはマラリア原虫が全身性に排除されているにもかかわらず、マラリア原虫由来産物が残存し、骨髄に蓄積することで慢性炎症が誘導されることがわかった。興味深いことに、Myd88欠損マウスにマラリアを感染させても骨量の減少は見出されない。そして、マラリア感染によるMyd88依存的な炎症応答によって、炎症性サイトカイン発現が上昇し破骨細胞分化が促進されるだけでなく、骨芽細胞でのRANKL発現も上昇し、さらに破骨細胞分化が促進されることが示された。この顕著な破骨細胞分化誘導は、骨リモデリングにおいて骨吸収を亢進させ、慢性的な骨量減少を誘導すると考えられた。マラリア原虫の主な生成物であるヘモゾインの関与が考えられるが、ヘモゾインの生産能が低い変異型マラリア原虫に感染させたマウスでは、骨量の減少が誘導されていない。



【図】マラリア感染は骨量の減少を引き起こす。このマラリア感染性の骨量減少は、ビタミンD製剤の投与により抑制できる。

PyNL: マラリア感染モデル VitD: アルファカシドール

ヒトマラリア感染者では、ビタミンDが欠乏することが知られており、その補充治療の重要性が臨床的に知られている。そこで、現在、骨粗鬆症の治療に用いられる活性型ビタミンD3製剤であるアルファカシドールをマラリア感染マウスに投与し観測したところ、アルファカシドール投与群ではマラリア感染による骨量減少を抑制し顕著な骨量の増加が見出された(図)。

■結論

マラリア原虫由来産物が骨髄内で慢性炎症を惹起し骨量の減少を引き起こす。このマラリア感染性の骨量減少は、ビタミンD製剤の投与により抑制できる。

■コメント■

マラリア感染による骨の成長抑制や慢性的な骨量減少を誘導するメカニズムが明らかになった。また、ビタミンD製剤による補充療法に加え、骨量の保護作用を鑑みたバイポテンシャルな治療戦略に今後大きな期待がかかる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 木下 佑理, 中島 友紀

トランプ大統領の来日は大騒ぎのうちに台風のように過ぎ去った。この間、安倍首相は下にもおかない歓待ぶり、ヨーロッパやアメリカ国内の批判の声にも耳を貸さず、トランプ大統領との親密度の強さを誇示するために、首脳会談を開くよりも前にトランプ大統領のリクエストに応じてプロゴルファーの松山英樹選手と一緒に霞ヶ関カンツリー倶楽部でゴルフをハーフラウンド回るという過剰とも思える接待まで行った。

日本に続いてトランプ大統領は韓国、中国、ベトナム、そしてフィリピンとアジア5か国を歴訪した。このアジア歴訪の成果についてトランプ大統領自身は“Tremendous Success”と自画自賛しているが、アメリカ国内では北朝鮮問題、また貿易分野でも実質的には何ら進展がなかったとの見方が大勢を占めているようである。その評価に対して反論するためにトランプ大統領は11月15日、ホワイトハウスで声明を発表した。北朝鮮に関しては、日本を始めとするアジア各国は北朝鮮に経済的圧力をかけて核開発プログラム放棄を迫る米国の取り組みを支持していると語った。また貿易に関しては、「開かれた招待」と「経済的侵略や不正を働く国への警告」という姿勢を示し、相手国との「公正で互恵的な貿易」を主張したと説明した。さらに、年間約8,000億ドル(約90兆円)に上る貿易赤字は「受け入れられず、われわれはできる限り迅速にそれを減らし始めるだろう」と述べた。ではトランプ大統領のこれまでの成果とアジア歴訪に対するトランプ大統領の自己評価とアメリカ国内の評価とはどのように食い違っているのだろうか？

アメリカ国内の経済状況は極めて好調で、失業率は過去17年間で最低、過去2期の4半期経済成長率は3%、そして株式市場は右肩上がりであるとトランプ大統領は胸を張る。しかし忘れてならないのはこういった経済の動きはオバマ前大統領の時からであり、特に失業率の低下はオバマ政権の時代からスタートしている。2009年に10%とピークであった失業率はトランプ大統領が誕生するまでに4.8%に低下し、そのまま今年の10月まで4.1%にまで下がり続けている。また経済成長率が3%前後で推移しているのは確かに良好であるが過去3年間の成長率と比較すればほぼ同様である。従ってトランプ大統領の手腕でアメリカの経済が好調を維持しているというわけではない。

日本訪問について、トランプ大統領は、名前を呼び間違えるという失態を演じたにもかかわらず、安倍晋三首相を説得し、日本が独自の防衛能力を持つよう勧め、



アメリカが保有する最先端のジェット戦闘機やミサイルを数千億ドルで購入することに日本が同意したと述べている。しかし日本側はこの同意は今後何年にも及ぶであろう交渉の予備段階に過ぎず、トランプ大統領のコメントは正確ではないと異議を唱えている。またペンタゴンのアメリカ国防安全保障協力局がそういった最新兵器を日本に売り渡すことについて議会への通知をまだ行っていないので、実際に交渉が開始されるかどうかは現時点では不明である。さらに日本の菅官房長官は今回の武器調達にはトランプ大統領が就任する3年前に承認された既存のプランにのっとって進められているにすぎないと述べている。

中国訪問について、トランプ大統領は2,500億ドルの商談をまとめたと発表しているが、アメリカ商務省は2,500億ドルの内訳をみると、実行されるかどうか不明な法的拘束力のない内容も含まれているとしている。例えば、80億ドルの天然ガスおよび830億ドルのシェールガスのプロジェクトはいずれも拘束力のない覚書であり、またボーイング社の380億ドル相当300機の飛行機の売却も今後20年間にわたる期待取引であり、さらにGMが上海自動車に22億ドルの車を売るという商談も、実は上海自動車は以前からGMとジョイントベンチャーを進めていた会社であることが分かっている。

このようにトランプ大統領の今回のアジア歴訪の成果に対するアメリカ国内の評価は決して芳しいものではない。もちろんこの裏には大統領選でのロシア疑惑が影を落としており、偏った辛口の評価となっていることは否めないが、こういった底が浅いともいえる成果を誇るトランプ大統領に一辺倒の安倍首相は彼の政権運営を一步引いて見つめる姿勢も要求されるのではないだろうか。

インディアナ大学医学部血液腫瘍内科学教授 米田 俊之

Bone & Joint Research Update No.64 : PDF magazine
2017 年 12 月 12 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-bjru006

[本文目次](#)