

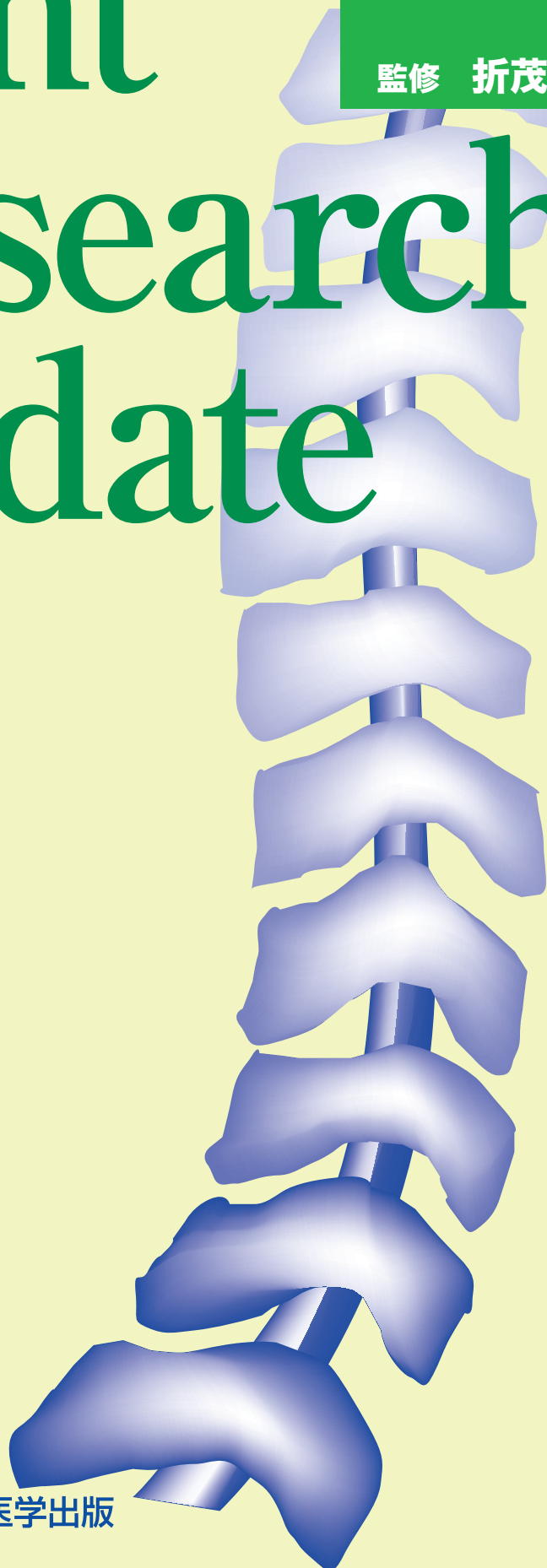
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 65
April
2018

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8月～2017年12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

ビスホスホネートや選択的エストロゲン受容体作動薬、活性型ビタミンD、副甲状腺ホルモン、デノスマブなど、本邦でも数多くの骨粗鬆症治療薬が使用可能となりました。一方、現状でも十分な治療を受けていない多くの骨粗鬆症患者が存在することが問題となっています。またこれらの薬剤が適切に使用されたとしても、脆弱性骨折を完全には予防できないことも明らかにされています。このため、アバロパラチドやロモゾマブが、新規骨粗鬆症治療薬として開発されつつあります。しかし現在 phase 3で進行中の、上記以外の新たな骨粗鬆症治療薬は見あたりません (<https://clinicaltrials.gov/>)。このことは、世界的にみても新規骨粗鬆症治療薬の開発が、一段落ついた状態であることを示しています。今後臨床的には、既存治療薬の併用や使用期間、使用順序に対する知見が増加することが期待されます。一方、基礎的にはやはり、骨代謝研究の進歩により、新たな druggable target が同定されることが望まれます。

Bone and Joint Research Updateでは、毎号、骨・ミネラル代謝や骨粗鬆症、リウマチなどに関係する最新の基礎的、および臨床的論文が取り上げられ、紹介者のコメントとともに掲載されています。今号でも、癌と骨代謝の関連、老化と骨粗鬆症、オステオカルシンの作用、破骨細胞の機能調節機構、骨粗鬆症や副甲状腺疾患、リウマチに関する話題など、基礎的論文13編、臨床的論文17編、の興味深い論文が紹介されています。骨粗鬆症に限定しても、細胞老化を標的とした骨量減少予防や Wnt5a による破骨細胞機能の促進機序など、骨代謝を調節する新たな機序、分子が報告されています。また骨粗鬆症臨床についても、ビスホスホネート休薬の影響や新規骨折を評価項目とした骨粗鬆症治療薬の比較など、本邦の研究者からのものを含め、重要な結果が報告されています。これらの知見が、先生方の研究や診療面における一助となれば、幸いです。

2018年4月

CONTENTS

各ページにリンク
しています
(表題をクリック)

I 臨床的研究

A 病因・病態

- 青年期1型糖尿病では筋機能と骨強度が低下する ————— 1
- 日本人高齢男性において高血糖は骨密度の増加と海綿骨スコア (TBS) の低下と関連する ————— 3
- 甲状腺癌に対する TSH 抑制療法中の女性は高い割合で椎体骨折を有する — 4

B 治療

- 骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ、アレンドロネートの骨折予防 ——— 5
- 重度閉経後骨粗鬆症に対するテリパラチドとリセドロネートの効果 ——— 7
- 閉経後骨粗鬆症におけるビスホスホネートの休薬：臨床的骨折リスクへの影響 — 8
- 骨粗鬆症治療薬使用患者の深部静脈血栓症リスク：スペイン・英国の 20 万人以上の大規模コホート疫学研究 ————— 9
- 原発性副甲状腺機能亢進症患者に対する外科的治療により骨の微細構造および骨強度が改善する ————— 10
- カルシウム感知受容体のペプチド系作動薬であるエテルカルセチド (AMG 416) は、進展した二次性副甲状腺機能亢進症を有する腎不全ラットの皮質骨構造と骨強度を保持した ————— 11
- PTH 製剤治療に伴う副甲状腺機能低下症患者の健康関連 QOL の変化 — 13

C リウマチの臨床

- 経口避妊薬、授乳と関節リウマチの発症リスク：スウェーデンの EIRA 試験の結果から ————— 15
- Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand 濃度の増加は関節リウマチの発症に先立つ ————— 16
- 早期関節リウマチにおけるメトトレキサート単独初期治療と腫瘍壊死因子阻害薬 (アダリムマブ) 併用初期治療に関する treat-to-target の転機試験 — 17
- 関節リウマチ患者の整形外科手術の変化：日本関節リウマチデータベースを用いた疫学研究 ————— 18
- 関節リウマチにおける bDMARD の中止または漸減例での、寛解、低疾患活動性の喪失や X 線学的進行の危険性：文献の系統的解析およびメタ解析 — 19
- 生物学的 DMARDs で治療した関節リウマチ患者の 2 番目の悪性新生物および死亡のリスク：デンマークの集団ベースコホート研究 ————— 20
- 生物学的製剤使用関節リウマチ患者の悪性新生物：スウェーデンコホート研究 ————— 21

II 基礎的研究

A 骨芽細胞と骨・軟骨形成、骨基質蛋白

- グリピカン-6はヘッジホッグシグナルを活性化することで発生期での長管骨の成長を促進する ————— 22
- 骨細胞内のTGF- β シグナルは骨小腔周囲-骨細管リモデリングを介して骨質を制御する ————— 24

B 破骨細胞と骨吸収

- Protein kinase N3はWnt5a-Ror2シグナルの下流で破骨細胞による骨吸収を促進している ————— 25

C ホルモンとサイトカイン

- 皮質骨化は局所のSOCS3を必要とし、IL-6を介したアンドロゲンの活性により促進される ————— 26
- 抗スクレロスチン抗体反復投与後の骨形成効果の減弱にはWntアンタゴニストの増加が関連している ————— 28
- 腸内細菌叢依存的Cyp27b1の誘導が大腸の炎症と関連する: 大腸炎症制御における局所産生1,25-水酸化ビタミンD₃の関与 ————— 30
- プロタンパク転換酵素furinはオステオカルシンと骨の内分泌器官としての機能を制御する ————— 32
- オステオカルシンによる認知機能制御はGpr158を介する ————— 34
- α -KlothoはFGF23シグナル伝達のための非酵素的足場分子である — 35

D 炎症・免疫と骨

- 細胞老化を標的とすることによりマウスの加齢性骨量減少を予防できる — 37

E 骨と癌

- 骨芽細胞は遠く離れた肺がんによりSiglecF^{high}好中球を送り込み、その増大を促進する ————— 39
- Wntシグナル阻害因子DKK1は乳がんの肺転移および骨転移に対してそれぞれ異なる作用を示す ————— 41
- アポトーシスに誘導されたCXCL5は骨の炎症や前立腺癌の増殖を促進する ————— 43

U.S.A. Hotline 米国留学事情 ————— 45

青年期 1 型糖尿病では筋機能と骨強度が低下する

Muscle functions and bone strength are impaired in adolescents with type 1 diabetes

Maratova K, Soucek O, Matyskova J, Hlavka Z, Petruzelkova L, Obermannova B, Pruhova S, Kolouskova S, and Sumnik Z

Bone 106 : 22-27, 2018

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc.

はじめに

サルコペニアや骨粗鬆症は成人 1 型糖尿病の合併症として知られる。一方、青年期 1 型糖尿病と筋骨格系の関連性を検討した研究はほとんどない。本研究の目的は青年期 1 型糖尿病と各筋骨指標との関連性を検討することである。

方法

1 型糖尿病の白人青年 95 人（男子 59 人，女子 36 人；平均年齢 16.6 歳，罹病期間 7.8 年，HbA1c 8.6%）を対象にした横断研究である。1 型糖尿病の罹病 6 年未満の短期罹病期間群（46 人）と 9 年以上の長期罹病期間群（49 人）に分類した。筋指標として，一回両脚跳躍と連続片脚跳躍テストにより，最大筋パワー（ $P_{\max}$ ，W）と等尺性最大筋力（ $F_{\max}$ ，N）を測定し，各々を体重で除して $P_{\max}/\text{mass}$ （W/kg）と $F_{\max}/\text{BW}$ （単位なし）を計算した。骨指標として，末梢骨定量的 CT 法（pQCT）を用いて脛骨の骨密度，皮質厚，全骨・皮質骨横断面積，骨強度指標（SSI，polar strength-strain index）を測定した。筋指標と骨指標の Z スコアを，それぞれ既報のデータを用いて算出した。血中 25-ヒドロキシビタミン D（25-OHD），PTH 濃度を測定し，筋指標や骨指標との関係を検討した。

結果

青年期 1 型糖尿病では，筋指標である $P_{\max}/\text{mass}$ や $F_{\max}/\text{BW}$ の Z スコアが有意に低値であった（表 1）。また青年期 1 型糖尿病では，骨指標である海綿骨骨密度，皮質骨厚，SSI の Z スコアが有意に低値であり，特に男子で著明であった（表 2）。長期罹病期間群は短期罹病期間

群と比較して， $F_{\max}$ と $F_{\max}/\text{BW}$ の Z スコアや各骨指標に差はみられなかったが， $P_{\max}$ と $P_{\max}/\text{mass}$ の Z スコアが有意に低値であった（表 1，2）。性別，罹病期間で補正した重回帰分析では，青年期 1 型糖尿病において 25-OHD は各筋骨指標と関連しなかったが，PTH は皮質骨・海綿骨骨密度と有意な負相関（各々 $\beta = -0.17$ ， $p < 0.05$ ， $\beta = -0.30$ ， $p < 0.01$ ）を認めた。

結論

青年期 1 型糖尿病では筋機能と骨強度が低下し，その関係には性別，罹病期間，PTH が影響することが示唆された。

コメント

サルコペニアや骨粗鬆症は成人 1 型糖尿病の合併症であるが，青年期からすでに筋機能と骨強度が低下していることが明らかになった。さらに，長期罹病期間は等尺性最大筋力や骨強度の低下に影響しなかったことから，等尺性最大筋力や骨強度の低下は青年期 1 型糖尿病の早期から存在し，骨強度低下には PTH が関連することが示唆された。また，ビタミン D の充足状態はサルコペニアや骨粗鬆症の病態に関与すると考えられているが，青年期 1 型糖尿病では血中 25-OHD レベルと両疾患に相関がないことが示唆された。近年，筋肉と骨には相互作用（筋骨連関）が存在することが注目されており，青年期 1 型糖尿病における筋骨連関の検討も今後期待される。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 田中 賢一郎

【表 1】 青年期 1 型糖尿病における筋指標

	Total (N = 95)	Girls (N = 36)	Boys (N = 59)	p-Value ^A	Short-term treated (N = 46)	Long-term treated (N = 49)	p-Value ^B
$P_{\max}$ [W]	3263.2 (794.1)	2683.3 (455.0)	3617.0 (749.0)	<0.001	3294.8 (827.9)	3233.5 (768.4)	0.7
Z-score	0.1 (1.4)	0.4 (1.1)	-0.03 (1.5)	1.1	0.5 (1.5)*	-0.2 (1.1)	0.01
$P_{\max}/\text{mass}$ [W/kg]	47.4 (8.5)	41.3 (5.5)	51.2 (7.9)	<0.001	48.6 (8.8)	46.3 (8.2)	0.2
Z-score	-0.4 (1.0)***	-0.6 (1.0)**	-0.4 (1.0)**	0.4	-0.2 (1.0)	-0.7 (0.9)***	0.01
$F_{\max}$ [N]	2114.6 (411.0)	1932.8 (362.9)	2225.5 (401.6)	<0.001	2084.7 (438.8)	2142.6 (385.6)	0.5
Z-score	0.3 (1.6)	0.4 (1.4)	0.2 (1.7)	0.6	0.5 (1.8)	0.1 (1.4)	0.3
$F_{\max}/\text{BW}$ [no unit]	3.1 (0.3)	3.0 (0.3)	3.2 (0.4)	0.003	3.1 (0.3)	3.1 (0.4)	1
Z-score	-0.3 (1.1)**	-0.3 (1.0)	-0.3 (1.1)	0.9	-0.2 (1.0)	-0.4 (1.1)*	0.6

† 検定。データは平均±標準偏差。* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ （健常コントロールとの比較）。P-Value^Aは性別，P-Value^Bは罹病期間による 2 群比較の P 値。
Pmax：最大筋パワー，Fmax：等尺性最大筋力，BW：体重。

Keywords 1 型糖尿病，青年期，骨強度，筋機能

[本文目次](#)

【表2】 青年期1型糖尿病における骨指標

	Total (N = 95)	Girls (N = 36)	Boys (N = 59)	p-Value ^A	Short-term treated (N = 46)	Long-term treated (N = 49)	p-Value ^B
Total bone CSA [mm ²]	588.9 (102.5)	511.1 (62.9)	636.5 (92.7)	<0.001	580.5 (104.7)	596.9 (100.9)	0.4
Z-score	0.0 (1.0)	0.1 (0.9)	-0.1 (1.0)	0.4	0.1 (0.9)	-0.1 (1.0)	0.3
Cortical bone CSA [mm ²]	305.0 (48.0)	276.2 (41.4)	322.6 (43.3)	<0.001	305.0 (54.7)	305.1 (41.4)	1
Z-score	0.0 (1.0)	0.3 (1.1)	-0.1 (1.0)	0.1	0.2 (1.1)	-0.2 (0.9)	0.05
Cortical BMD [mg/cm ³]	1108.1 (35.7)	1128.6 (24.3)	1095.7 (36.0)	<0.001	1106.2 (35.9)	1110.0 (35.8)	0.6
Z-score	1.2 (0.9)***	1.3 (0.7)***	1.1 (1.0)***	0.4	1.2 (0.9)***	1.2 (0.9)***	0.9
Cortical thickness [mm]	3.7 (0.4)	3.6 (0.4)	3.7 (0.4)	0.1	3.7 (0.5)	3.7 (0.3)	0.7
Z-score	-1.1 (0.8) ***	-0.7 (0.8)***	-1.2 (0.8)***	<0.01	-0.9 (0.9)***	-1.2 (0.8)***	0.2
SSI [mm ³]	2037.5 (402.3)	1742.6 (307.3)	2217.5 (344.2)	<0.001	2005.5 (415.6)	2067.6 (391.4)	0.5
Z-score	-0.5 (0.8)***	-0.2 (0.7)	-0.7 (0.9)***	<0.01	-0.3 (0.8)**	-0.6 (0.9)***	0.1
Trabecular BMD [mg/cm ³]	223.5 (34.4)	228.5 (35.4)	220.5 (33.7)	0.3	225.7 (35.8)	221.5 (33.4)	0.6
Z-score	-0.8 (1.3)***	-0.4 (1.4)	-1.1 (1.2)***	0.01	-0.7 (1.3)***	-0.9 (1.3)***	0.6

t 検定。データは平均±標準偏差。*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 (健康コントロールとの比較)。P-Value^Aは性別、P-Value^Bは罹病期間による2群比較のP値。
CSA：横断面積、BMD：骨密度、SSI：polar strength-strain index。

日本人高齢男性において高血糖は骨密度の増加と海綿骨スコア (TBS) の低下と関連する

Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study

Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, Winzenrieth R, Sato Y, Moon J-S, Okamoto N, and Kurumatani N

Bone 105 : 18-25, 2017

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

研究目的

2型糖尿病患者では面積骨密度が高値であるにもかかわらず、骨折リスクの増加が存在する。この研究では血糖状態やインスリン抵抗性と骨微細構造の関連を調査し、この関連においてペントシジンや骨代謝マーカーが何らかの役割を有しているかを明らかにすることを目的とした。

方法

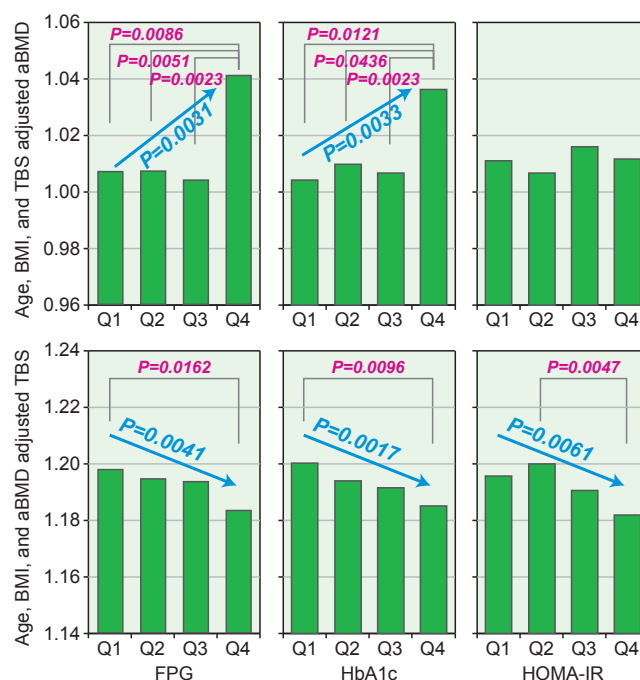
65歳以上の2,012名の地域在住高齢者男性に、面積骨密度、空腹時の血糖およびインスリン濃度、HbA1c、オステオカルシン、1型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP)、血清I型コラーゲン架橋C-テロペプチド (sCTX)、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ5b (TRAP5b)、ペントシジン、身長、体重を測定し、既往歴の聴取を試験開始時に実施した。インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを計算した。医師によって診断された中年または老年期発症の糖尿病、または生化学的検査によって診断された糖尿病を2型糖尿病と定義した。面積骨密度を測定した椎体に対して、骨微細構造の指標として海綿骨スコア (TBS) を計算した。

結果

骨代謝に影響する疾患の罹患や薬剤の服用者を除外した結果、1,683名 (72.9 ± 5.2歳) を解析した。2型糖尿病を有する者は、非糖尿病患者と比較して有意に面積骨密度が高値であったが、一方TBSは、糖尿病の有無間で有意差を認めなかった。空腹時血糖、HbA1cおよびHOMA-IRの値は、年齢、BMIおよび面積骨密度で調整を行っても、TBSと有意な負の相関が存在した (図)。多変量解析では、血糖関連指標 (空腹時血糖とHbA1c) は、面積骨密度の増加およびTBSの低下と有意な相関があり、またHOMA-IRはTBSとのみ有意な相関を認めた。これらの有意な関連は、骨代謝マーカーやペントシジンで調整を行っても影響を受けなかった。

結語

高血糖およびインスリン抵抗性の増加は、骨代謝やペントシジン値とは独立してTBSの低下と関連がある。



【図】対象者を空腹時血糖 (FPG)、HbA1cおよびHOMA-IRの四分位群 (Q1～Q4) で分類した、調整後の面積骨密度 (aBMD) と海綿骨スコア (TBS) の平均値

平均値は、面積骨密度の比較では年齢、BMIおよびTBSで調整し、TBSの比較では年齢、BMIおよび面積骨密度で調整した。矢印は、空腹時血糖、HbA1cまたはHOMA-IRの四分位群間と面積骨密度またはTBS値間の有意な線形トレンドを示す。aBMD: areal bone mineral density, TBS: trabecular bone score, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance, BMI: body mass index.

コメント

2型糖尿病群のHbA1cの平均値が6.5 ± 1.2%、非糖尿病群で5.0 ± 1.1%、集団全体で5.7 ± 1.1%の一般住民を対象とする観察研究である。四分位群間の情報は提供されておらず詳細は不明であるが、高血糖の第四分位はほぼ2型糖尿病群と思われる。糖代謝と骨密度の関連は、糖代謝とTBSの関連よりも非線形で、骨密度高値は糖尿病群に限定された特徴のように思われる。一方TBSと糖代謝の関連は線形で、非糖尿病状態からTBSの低下があるように見える。骨密度と海綿骨に対する糖代謝の影響は、機序が異なるようであり、興味深い報告である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

Keywords 2型糖尿病, インスリン抵抗性, 骨密度, trabecular bone score (TBS)

[本文目次](#)

甲状腺癌に対するTSH抑制療法中の女性は高い割合で椎体骨折を有する

High prevalence of radiological vertebral fractures in women on TSH-suppressive therapy for thyroid carcinoma

Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, Olivetti R, Banfi G, Memo M, Maroldi R, Giubbini R, and Giustina A

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 956-964, 2018

© 2017 Endocrine Society

背景

甲状腺ホルモンの過剰は、潜在性甲状腺機能中毒症（甲状腺ホルモンが正常で甲状腺刺激ホルモン [TSH] が低下）の程度であっても有意な骨折リスク因子であることがメタ解析で示されている。一方、分化型甲状腺癌患者では再発リスク低減のため、T4製剤（L-T4）を投与しTSH抑制療法が行われる場合がある。TSH抑制療法中の分化型甲状腺癌患者では、骨量減少や非椎体骨折リスクの増大を認めるとの報告が集積されてきている。しかし、X線像で評価した椎体骨折に対するTSH抑制療法の影響については明らかとなっていない。

目的と研究デザイン

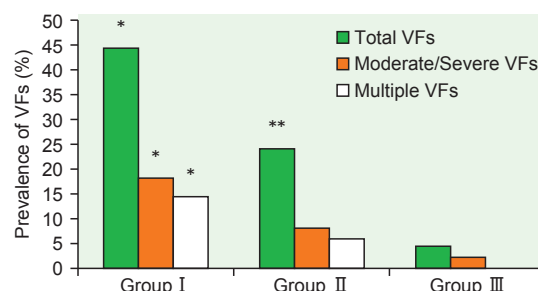
TSH抑制療法中の分化型甲状腺癌女性において、X線像で評価した椎体骨折を有する割合とそれに関与する因子について横断的に検討を行った。

対象と方法

分化型甲状腺癌に対して甲状腺全摘術を受け、1年以上L-T4治療中（平均治療期間5年間）の女性179例（平均年齢59歳、1名を除き閉経後）について、X線像による椎体骨折判定と骨密度（BMD）測定を行い、TSH値（Group I：83例 TSH<0.5 mU/L, Group II：50例 TSH 0.5～1.0 mU/L, Group III：46例 TSH>1.0mU/L）で群分けし比較検討した。

結果

椎体骨折は51例（28.5%）に認め、Group Iにおける椎体骨折有りの割合（44.6%）は、Group II（24.0%）またはGroup III（4.3%）と比較して有意に高かった（ $p<0.001$ ）（図）。Group Iにおいて、椎体骨折有りの割合は、正常BMD群、骨量減少群、骨粗鬆症群の群間で差を認めなかった。一方でTSH値が0.5 mU/L以上の群（Group II + III）においては、骨量減少あるいは正常BMD群と比較して骨粗鬆症群において椎体骨折の割合が有意に高かった。また、L-T4投与期間で<4年、4～6年、>6年に群分けした検討で、>6年群で椎体骨折の割合が有意に高かった。ロジスティック回帰分析において、椎体骨折に関与する因子として、年齢、いずれかの部位におけるBMDが骨粗鬆症域であること、L-T4投与期間、TSH<1.0 mU/Lが



【図】血清TSH値により層別化された患者における、全、中等度/重度、多発椎体骨折の割合

Group I: TSH<0.5 mU/L, Group II: TSH 0.5-1.0 mU/L, Group III: TSH>1.0 mU/L. *, $p<0.05$ vs. Group II and III; **, $p<0.05$ vs. Group III

選択された。そして、TSH<1.0 mU/Lは、年齢や骨粗鬆症域のBMD、L-T4投与量や投与期間、血清FT4値、放射線治療（放射性ヨード内療法）、天然型ビタミンDの補充とは独立して、椎体骨折リスクに関与していた。

結論

本研究は、長期間のTSH抑制療法中の分化型甲状腺癌女性において椎体骨折リスクが高いことを示した最初の研究である。

コメント

本検討は、分化型甲状腺癌に対するTSH抑制療法が形態学的に検討した椎体骨折のリスク因子であることを示した初めての報告である。さらに、TSH抑制療法中に骨折リスクを予測する因子として、T4値やL-T4投与量よりもTSH値（< 1.0 mU/L）がより重要であることが示された。TSH値が低い群ほど骨折リスクが高く、TSH<0.5 mU/L群においては、正常BMDであっても椎体骨折リスクが上昇していることが明らかとなった。したがって、骨折リスクの評価にあたってはBMDのみでは不十分である可能性がある。近年、TSH抑制療法中の分化型甲状腺癌におけるHRpQCTやTrabecular bone score (TBS)による検討で、海綿骨微細構造の劣化、つまり骨質劣化の関与が報告されている。TSH抑制療法に伴う骨粗鬆症は医原性であり対策を要するが、その予防や治療についてのコンセンサスは未だなく、今後の課題といえる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和

骨粗鬆症女性におけるロモソズマブ、アレンドロネートの骨折予防

Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, and Grauer A

The New England Journal of Medicine 377 : 1417-1427, 2017

■研究目的

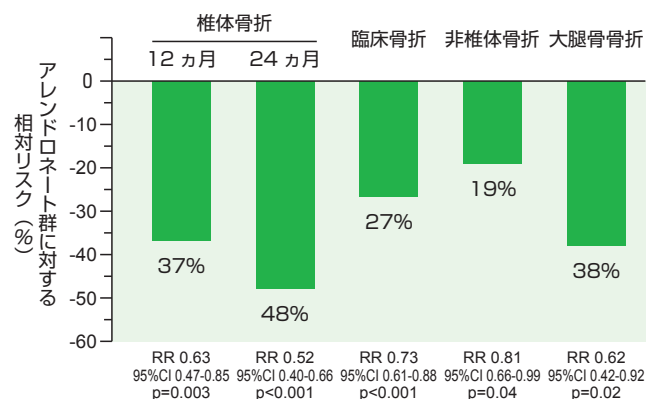
ロモソズマブは抗スクレロスチンモノクローナル抗体であり、骨形成を増強し、骨吸収を抑制する新規薬剤として注目されている。これまでにプラセボ対照ランダム化比較試験において、ロモソズマブによる1年間の治療は椎体骨折、臨床骨折の発生リスクを低下することが示されている。本検討では、ロモソズマブからアレンドロネートへの逐次療法の有用性について、アレンドロネート単剤療法と比較検討した。

■プロトコール

骨粗鬆症と脆弱性骨折既往を有する閉経後女性4,093人(55～90歳)を対象に、ロモソズマブ-アレンドロネート群(RA群；ロモソズマブ210 mg/monthを12ヵ月投与後アレンドロネート70 mg/weekへ変更)、アレンドロネート-アレンドロネート群(AA群；アレンドロネート70 mg/weekを12ヵ月投与後アレンドロネート70 mg/weekを継続)に1:1でランダムに割り付けた。主要評価項目は24ヵ月までの新規椎体骨折の累積発生率、主要解析時(臨床骨折発生患者が330人に達した後)の臨床骨折の累積発生率とした。副次評価項目は主要解析時の非椎体と大腿骨近位部骨折の発生率とした。有害事象として深刻な心血管イベント、顎骨壊死、非定型骨折を検討した。

■結果のまとめ

RA群ではAA群よりも新規椎体骨折の発生リスクは12ヵ月で37%(RA群4.0% vs. AA群6.3%, $p<0.001$)、24ヵ月で48%低下した(RA群6.2% vs. AA群11.9%, $p<0.001$) (図)。臨床骨折においてもRA群で27%有意な低下を認めた(RA群9.7% vs. AA群13.0%, $p<0.001$)。さらに、副次評価項目である非椎体骨折、大腿骨近位部骨折においても各19%、38%の有意なリスク低下が認められた(非椎体骨折；RA群8.7% vs. AA群10.6%, $p=0.04$ 、大腿骨近位部骨折；RA群2.0% vs. AA群3.2%, $p=0.02$)。RA群では、腰椎骨密度がベースラインより12ヵ月で13.7%、24ヵ月で15.2%、36ヵ月で14.9%上昇したのに対し、AA群では各5.0%、7.1%、8.5%



【図】ロモソズマブ-アレンドロネート投与群におけるアレンドロネート単剤療法に対する相対リスク(論文より筆者作成)

RR, risk ratio; CI, confidence interval

の上昇であった。大腿骨骨密度は、RA群では12ヵ月で6.2%、24ヵ月で7.1%、36ヵ月で7.0%の上昇に対し、AA群では各2.8%、3.4%、3.6%の上昇であった。全ての有害事象、深刻な有害事象の発生は両群間に差はなかった。しかしながら、1年目の深刻な心血管イベント発生はRA群でAA群よりも頻度が多かった(RA群2.5% vs. AA群1.9%)。ロモソズマブ投与後のアレンドロネート投与期間において、各群1件の顎骨壊死が発生し、非定型骨折はRA群で2件、AA群で4件発生した。

■結語

骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症において、12ヵ月間のロモソズマブ投与とアレンドロネートによる逐次療法は、アレンドロネート単剤治療よりも有意に骨折リスクを低下することが示された。

■コメント

本研究は、ロモソズマブの骨折抑制効果を既存の骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートとのhead-to-headで行われた実薬対照ランダム化比較試験であり、さらにアレンドロネートによる逐次療法の有用性も検討した貴重な報告である。12ヵ月間のロモソズマブ単剤投与の時点で腰椎、大腿骨骨密度の上昇が認められ、アレンド

ロネート 70 mg/week と比較しても顕著であった（本邦の適応容量は 35 mg/week）。さらに、ロモソズマブ投与 12 ヶ月の時点でアレンドロネートよりも有意な椎体骨折リスク低下があり、さらにアレンドロネート逐次療法によりその差は広がっている。原著のカプランマイヤー曲線でも臨床骨折、非椎体骨折の発生は観察期間とともに各群間の差が広がっているように見えることから、ロモソズマブを用いた骨粗鬆症治療への期待が高まる。一方、深刻な心血管イベントでは、虚血性心血管イベント、脳血管イベントのいずれもロモソズマブ 12 ヶ月投与で多い傾向を認めている。本検討ではプラセボ群がないことから、ロモソズマブで心血管リスクが上がったのか、アレンドロネートで下がったのかの解析はできない。また、最終観察時には各群の差が少なくなっていることから（RA 群 6.5% vs. AA 群 6.1%）、長期的には大きな懸念事項とならない可能性がある。今後、ロモソズマブが特にどのような患者に有用であるのか、あるいは心血管イベントに関する注意点などの臨床応用に向けた詳細な解析の結果報告が待たれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

重度閉経後骨粗鬆症に対するテリパラチドとリセドロネートの効果

Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, and López-Romero P

The Lancet, Published online : November 9, 2017

doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

骨折の発生を primary outcome として骨粗鬆症治療薬を比較した臨床研究はない。本研究では重度の骨粗鬆症症例におけるテリパラチドとリセドロネートの骨折抑制効果を比較した。

対象・方法

少なくとも2カ所の中等度椎体骨折または1カ所の重度椎体骨折があり、T scoreが-1.50以下の閉経後女性を対象に二重盲検ダブルダミー試験を行った。症例を、テリパラチド20 µgを1日1回皮下注射し偽薬を週1回内服する群と、リセドロネート35mgを週1回内服し偽薬を1日1回皮下注射する群にランダムに分けた。Primary outcomeはX線写真上の新規椎体骨折とした。Secondary outcomeはX線写真上の新規で悪化する椎体骨折、臨床骨折、そして非椎体骨折とした。

結果

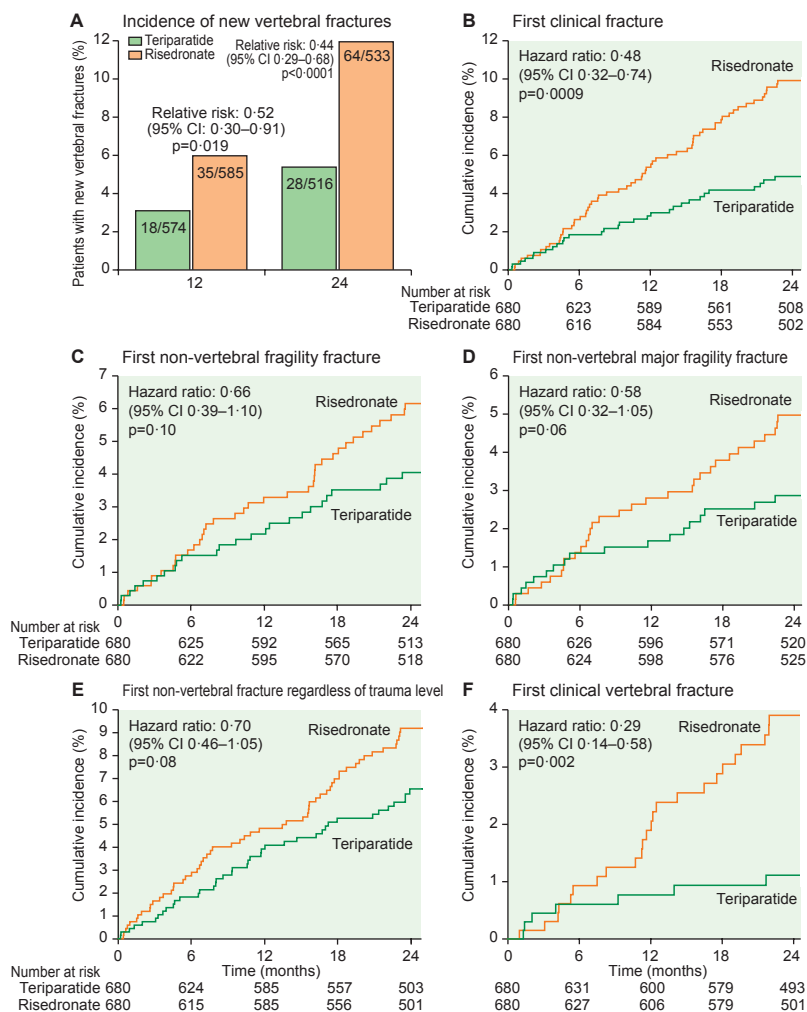
各群に680例を登録した。24ヵ月の段階でテリパラチド群では28例(5.4%)に、リセドロネート群では64例(12.0%)に新規椎体骨折がみられた(risk ratio 0.44, 95% CI 0.29~0.68; p<0.0001)。臨床骨折はテリパラチド群では30例(4.8%)に、リセドロネート群では61例(9.8%)にみられた(risk ratio 0.48, 95% CI 0.32~0.74; p=0.0009)。非椎体脆弱性骨折はテリパラチド群では25例(4.0%)に、リセドロネート群では38例(6.1%)にみられた(risk ratio 0.66, 95% CI 0.39~1.10; p=0.10)。

結論

重度骨粗鬆症の閉経後女性ではテリパラチドのほうがリセドロネートよりも新規椎体骨折と臨床骨折を抑制する。

コメント

骨折リスクの減少を primary outcome としてテリパラチドとリセドロネートを head-to-head で比較した初の臨床試験。本研究では日本でのリセドロネート内服量17.5mgの2倍量である35mgを1週間に1回内服した群



【図】(A) テリパラチド群とリセドロネート群の12、24ヵ月後の新規椎体骨折累積発生率。(B) テリパラチド群とリセドロネート群の24ヵ月までの初回臨床骨折累積発生率。(C) テリパラチド群とリセドロネート群の24ヵ月までの初回非椎体脆弱性骨折累積発生率。(D) テリパラチド群とリセドロネート群の24ヵ月までの初回非椎体脆弱性大骨折累積発生率。(E) テリパラチド群とリセドロネート群の24ヵ月までの外傷の程度によらない初回非椎体脆弱性骨折累積発生率。(F) テリパラチド群とリセドロネート群の24ヵ月までの初回臨床椎体骨折累積発生率。

アクトネル錠17.5mgの用法・用量＜抜粋＞骨粗鬆症の場合＜通常、成人にはリセドロネ酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに経口投与する。なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

国内用量は海外用量の約1/2用量であるが、用量反応性(骨密度等)の相関がありブリッジング^{注)}が成立している。
 注)日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所：政策研ニュースNo.19 2006年2月ブリッジングデータパッケージによる承認品目

とテリパラチドの連日使用群を比較しており、今後の骨粗鬆症治療戦略をたてる上での判断の参考となる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 大宮 俊宣

Keywords 骨粗鬆症, テリパラチド, リセドロネート

[本文目次](#)

閉経後骨粗鬆症におけるビスホスホネートの休薬：臨床的骨折リスクへの影響

Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk

Mignot MA, Taisne N, Legroux I, Cortet B, and Paccou J

Osteoporosis International 28 : 3431-3438, 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

背景

ビスホスホネート（以下、BP）は、閉経後骨粗鬆症に対して最も広く使用されている治療薬であるが、その最適な治療期間についてはいまだ明らかでない。BP治療は非定型大腿骨骨折や顎骨壊死というまれな重大合併症を起こしうするため、3～5年を超える長期使用はなされるべきでないと、様々な臨床試験結果から考えられている。しかしながら、長期BP治療が骨折予防に対してもたらす効果については、いまだ議論されるところである。そこで本研究では、閉経後骨粗鬆症の女性において、BPを休薬することによる骨折リスクの評価を行った。

方法と結果

Lille大学病院において、first lineとしてのBP治療を3～5年受けた後に、BP休薬となった、あるいは継続された閉経後骨粗鬆症の女性患者に対して、後ろ向き解析を実施した。first line治療とは、初めてのBPを経口で5年±6ヵ月あるいは静注で約3年投与された場合、として定義した（ゾレドロネートについては年1回静注を3回投与）。休薬群、継続群それぞれについて、追跡期間内における新規臨床的骨折の発生を調査した。この結果をもとに、BP休薬と臨床的骨折の発生の関係について、Cox比例ハザードモデルを用いて交絡因子を調整して解析した。さらに、新規臨床的骨折を伴わない生存曲線について、Kaplan-Meier曲線とlog-rank検定を用いて解析した。

対象となった183名の女性患者（平均年齢 61.8 ± 8.7 歳）において、投与されたBP製剤は、アレンドロネート（81名）、リセドロネート（73名）、ゾレドロネート（20名）、イバンドロネート（9名）であった。このうち166名について、6～36ヵ月にわたり追跡調査した（休薬群：31名、継続群：135名、平均追跡期間 31.8 ± 8.2 ヵ月）。追跡期間内における新規臨床的骨折の発生率は、休薬群で16.1%（5名／31名）、継続群で11.9%（16名／135名）であった（表）。交絡因子を調整した結果、休薬群の患者における新規臨床的骨折のハザード比は、1.40（95%信頼区間：1.12～1.60; $p=0.0095$ ）であった。新規骨折を伴わ

【表】追跡期間内における脆弱性骨折の発生数

Site	Drug holiday	
	Yes (n = 31)	No (n = 135)
Vertebral, n (%)	3 (43)*	10 (48)†‡
Pelvic, n (%)	1 (14)	3 (14)
Hip, n (%)	0	2 (9)
Wrist, n (%)	0	3 (14)‡
Foot, n (%)	1 (14)	1 (5)
Rib, n (%)	0	2 (9)
Fibula, n (%)	1 (14)	0
Clavicle, n (%)	1 (14)	0
Total	7	21

結果は、発生数および百分率により表現

* 1名の患者で、3ヵ所の椎体骨折が発生

† 1名の患者で、5ヵ所の椎体骨折が発生

‡ 1名の患者で、1ヵ所の椎体骨折および1ヵ所の手関節骨折が発生

ない生存曲線は、二群間で有意差が見られた（log-rank $p=0.0006$ ）。休薬、継続にかかわらずfirst lineとしてのBP治療を受けた全コホートにおいて、新規臨床的骨折の唯一のリスクファクターは「高年齢」であった（ 71.2 ± 7.1 歳 vs. 65.7 ± 8.4 歳; $p=0.002$ ）。

結論

first lineとしてBP治療を受けた閉経後骨粗鬆症の女性患者における新規臨床的骨折のリスクは、BPを休薬された患者の方が、継続された患者よりも40%高かった。

コメント

BP治療については、長期使用による非定型大腿骨骨折や顎骨壊死などの重大合併症の発生の観点から、その継続リスクに着目して議論されることが多い。これに対して本研究は、BP治療の脆弱性骨折に対する抑制効果の観点から、BPを休薬することのリスクに着目して調査が行われたものである。今後は、さまざまな患者背景ごとに、BPの長期使用によるリスクとベネフィットを解析することが臨床重要と考えられる。このような知見を明らかにして初めて、リアルワールドにおける個々の患者に対して、それぞれの背景に合わせたふさわしい治療期間を判断することが可能となるだろう。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 金 英寛

Keywords ビスホスホネート、臨床的骨折、休薬、閉経後骨粗鬆症

[本文目次](#)

骨粗鬆症治療薬使用患者の深部静脈血栓症リスク：スペイン・英国の20万人以上の大規模コホート疫学研究

Risk of venous thromboembolism among users of different anti-osteoporosis drugs: a population-based cohort analysis including over 200,000 participants from Spain and the UK

Martín-Merino E, Petersen I, Hawley S, Álvarez-Gutierrez A, Khalid S, Llorente-Garcia A, Delmestri A, Javaid MK, Van Staa TP, Judge A, Cooper C, and Prieto-Alhambra D

Osteoporosis International 29 : 467-478, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

■背景と目的

骨粗鬆症治療薬の副反応として、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）以外の深部静脈血栓症（以下VTE）リスクは不明である。ストロンチウム含有薬はプラセボとの比較試験でVTEのリスクを増したため、VTE既往がある場合や動きのとれない患者は適応外となった。1st line 治療薬のアレンドロネートと比較し、骨粗鬆症治療薬のVTEリスクを調査した。

■方法と結果

英国（2000～2014, UK Clinical Practice Research Datalink [CPRD]）・スペイン（2001～2013, Spanish "Base de datos para la investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria" [BIFAP]）のプライマリケア記録を個別に参照した。50歳以上、1年以上追跡可能な患者を対象とした。SERMは対象から外し、初回治療薬により以下の5群に分けた。(1)アレンドロネート127,121名、(2)他のビスホスホネート（以下、BP）29,007名、(3)ラネル酸ストロンチウム3,045名、(4)デノスマブ29名、(5)テリパラチド7名。骨粗鬆症治療期間、骨粗鬆症薬の変更・中止、VTE治療有無およびその開始時点を調査し、骨粗鬆症治療薬の違いによるVTE調整ハザード比を求めた。

英国では159,209人中1.28%、スペインでは83,334人中0.48%にVTEが起きた。対アレンドロネートVTEハザード比（括弧内95%CI）は、[英国・スペイン]の順で(2)他のBP [1.05 (0.94～1.18), 0.96 (0.78～1.18)], (3)

ストロンチウム [0.90 (0.61～1.34), 1.19 (0.82～1.74)], 以下スペインのみで(4)デノスマブ1.77 (0.25～12.66), (5)テリパラチド1.27 (0.59～2.71)となった。

■結論

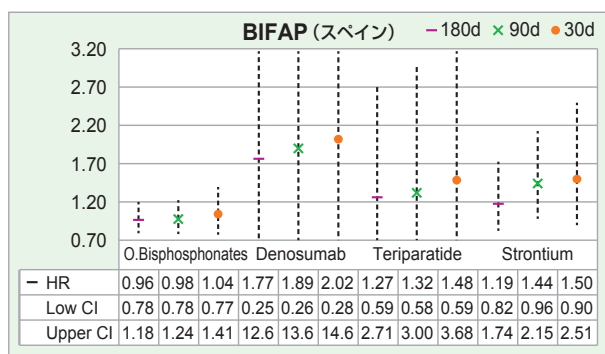
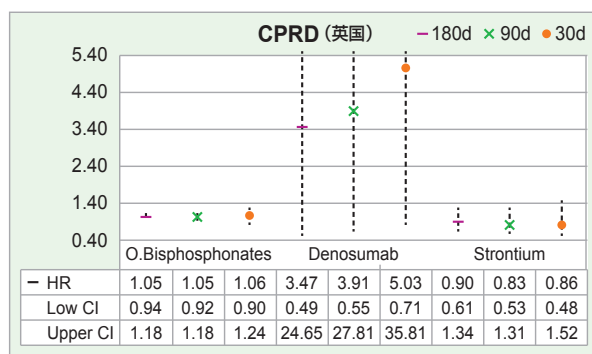
VTEリスクは、SERM以外の骨粗鬆症薬の違いによる変化はなかった。また、ストロンチウム使用によるVTEのリスク増加は見られなかった。

■コメント■

これまで血栓症リスクが報告された、SERM、ストロンチウムには、骨粗鬆症治療薬との比較試験はなかった。ストロンチウムは2012年にリスクのある患者の適応外推奨がなされた。著者らは、市販後の薬剤である強みを活かし、既存のコホートデータベースを用いた研究を行った。年齢・性別・喫煙・VTE既往、HRT治療歴、Charlson indexなどを交絡因子として調整した上で、ストロンチウムは骨粗鬆症薬の中でVTEリスクの多少がないことを示した。

デノスマブ、テリパラチドは患者数が圧倒的に少なく、研究から除くべきだったと思われる。BPとストロンチウムの比較に関しても、差を検出可能なサンプルサイズ計算がなく、比較の質を高める工夫はできたと思われる。英国・スペインの2国のデータベースを用いた研究だが、今後東アジアでも多国間のデータベース照合研究が行われることを期待したい。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 岡田 寛之



【図】骨粗鬆症薬の違いによる深部静脈血栓症リスク比較（対アレンドロネート）

各種薬剤の投与間隔毎にVTEリスクを記載。アレンドロネートと比較し、VTEリスク増加と関連した薬剤はなかった。O. Bisphosphonates = Other Bisphosphonates.

原発性副甲状腺機能亢進症患者に対する外科的治療により骨の微細構造および骨強度が改善する

Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism

Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, Tay Y-KD, Williams JM, Agarwal S, Omeragic B, Guo XE, and Bilezikian JP:

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 196-205, 2018

© 2018 Endocrine Society

■背景

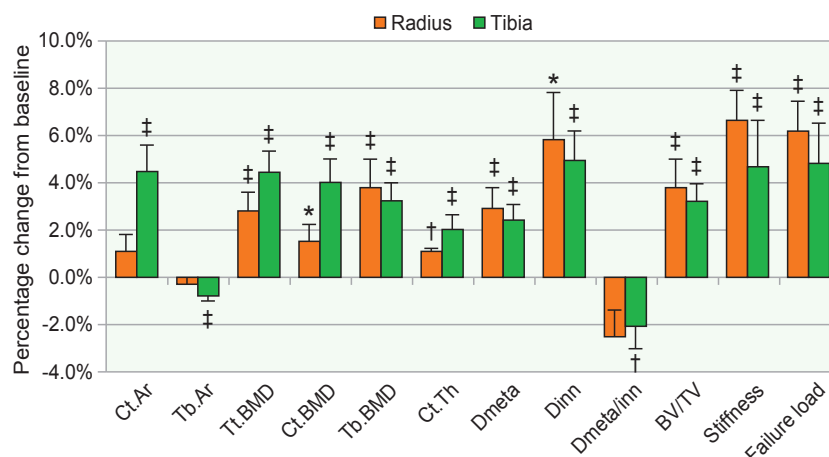
高分解能末梢骨定量CT (High-resolution peripheral quantitative computed tomography ; HRpQCT) は、非侵襲的に骨の微細構造や骨強度の情報を得られるツールである。HRpQCTを用いた無症候性原発性副甲状腺機能亢進症患者の検討では、皮質骨および海綿骨の双方の骨強度指数の低下が認められ、当該患者の骨折リスク増加を反映する結果であった。現在まで、原発性副甲状腺機能亢進症患者の外科的治療後のHRpQCTの所見に関する報告は乏しい。今回筆者らはHRpQCTを用いて、原発性副甲状腺機能亢進症患者の外科的治療後の骨の微細構造の変化を2年間にわたって経過観察した。

■対象と方法

米国コロンビア大学のメディカルセンターに通院中の原発性副甲状腺機能亢進症患者42名が登録された。このうち外科的治療を受け、術後少なくとも12ヵ月までフォローアップしえた29名(男性:8例, 女性:21例)を対象とした。外科的治療前にデノスマブによる加療を受けていた者は除外し、ビスホスホネート製剤の使用による除外は行わなかった。HRpQCTの所見を、外科的治療6, 12, 18, 24ヵ月後に経過観察した。評価は橈骨遠位端および脛骨の、体積骨密度、微細構造指数、有限要素法による骨強度解析で施行した。

■結果

橈骨および脛骨の双方において、外科的治療後早期の6ヵ月時点より全体積骨密度、皮質骨体積骨密度、海綿骨体積骨密度の有意な改善を認めた。24ヵ月後における全体積骨密度は、橈骨で $+2.8 \pm 4\%$ ($P<0.0001$)、脛骨で $+4.4 \pm 4\%$ ($P<0.0001$)であった(図)。皮質骨幅は橈骨で $+1.1 \pm 2\%$ ($P<0.01$)、脛骨で $+2.0 \pm 3\%$ ($P<0.01$)、海綿骨量は橈骨で $+3.8 \pm 5\%$ ($P<0.0001$)、脛骨で $+3.2 \pm 4\%$ ($P<0.0001$)であった(図)。また、橈骨および脛



【図】原発性副甲状腺機能亢進症患者における外科的治療後24ヵ月時点でのHRpQCTによる各指数の変化率

Ct; 皮質骨, Tb; 海綿骨, Tt; 全, Ar; 面積, BMD; 体積骨密度, Ct.Th; 皮質骨幅, Dmeta; 海綿骨領域外側40%の骨梁密度, Dinn; 海綿骨領域内側60%の骨梁密度, BV/TV; 骨密度, Stiffness; 有限要素法による骨剛性, Failure load; 有限要素法による破壊荷重。

治療前との比較において、* $P<0.05$, † $P<0.01$, ‡ $P<0.001$ を示す。

骨の双方で、外科的治療後6ヵ月の時点より有限要素法による骨剛性および破壊荷重の改善を認めた。24ヵ月後における破壊荷重に関しては、橈骨で $+6.2 \pm 6\%$ ($P<0.0001$)、脛骨で $+4.8 \pm 7\%$ ($P<0.0001$)であった(図)。

■結論

原発性副甲状腺機能亢進症患者における外科的治療は、骨の微細構造の改善とともに、骨強度の改善を惹起しており、これらは骨折リスクの軽減につながるものと考えられた。

■コメント

原発性副甲状腺機能亢進症患者における外科的治療後の骨の微細構造と骨強度の改善を、HRpQCTによって捉えた興味深い報告である。HRpQCTは、これまで評価の困難であった骨の微細構造や骨強度の情報を、非侵襲的に評価できる新手法として注目されている。今後他の疾患においても、本法を用いた解析が利用されるものと考えられる。

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

カルシウム感知受容体のペプチド系作動薬であるエテルカルセチド (AMG 416) は、進展した二次性副甲状腺機能亢進症を有する腎亜全摘ラットの皮質骨構造と骨強度を保持した

Etelcalcetide (AMG 416), a peptide agonist of the calcium-sensing receptor, preserved cortical bone structure and bone strength in subtotal nephrectomized rats with established secondary hyperparathyroidism

Li X, Yu L, Asuncion F, Grisanti M, Alexander S, Hensley K, Han C-Y, Niu Q-T, Dwyer D, Villasenor K, Stolina M, Dean C, Jr., Ominsky MS, Ke HZ, Tomlinson JE, and Richards WG

Bone 105 : 163-172, 2017

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc.

■背景

慢性腎臓病 (CKD) における副甲状腺ホルモン (PTH) 高値の持続は、骨構造の悪化 (皮質の粗鬆化) に示されるように、皮質骨に対しカタボリックに作用し、骨折リスクの上昇に対する主要因となる。カルシウム感知受容体 (CaSR) の新規ペプチド系作動薬であるエテルカルセチド (AMG416) は PTH 値を低下させる。この効果は、腎亜全摘ラットにおいても、臨床試験での二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) を有する血液透析患者においても認められている。しかしながら、エテルカルセチドの骨に対する効果は未だ示されていない。

■方法と結果

腎性骨異常栄養症を伴う進展した SHPT のラットモデルを用いた。エテルカルセチドまたはビークルを PTH 値の上昇 ($>750\text{pg/mL}$) を伴う腎亜全摘ラットに対して 1 日 1 回 6 週間皮下投与した。ビークルを投与した偽手術ラットは非 SHPT 対照とした。投与前において、SHPT ラットは、非 SHPT ラットに比して、血中クレアチニン (2 倍), BUN (3 倍), PTH (5 倍), 線維芽細胞増殖因子 (FGF)-23 (13 倍) の有意な上昇を認めた。ビークルまたはエテ

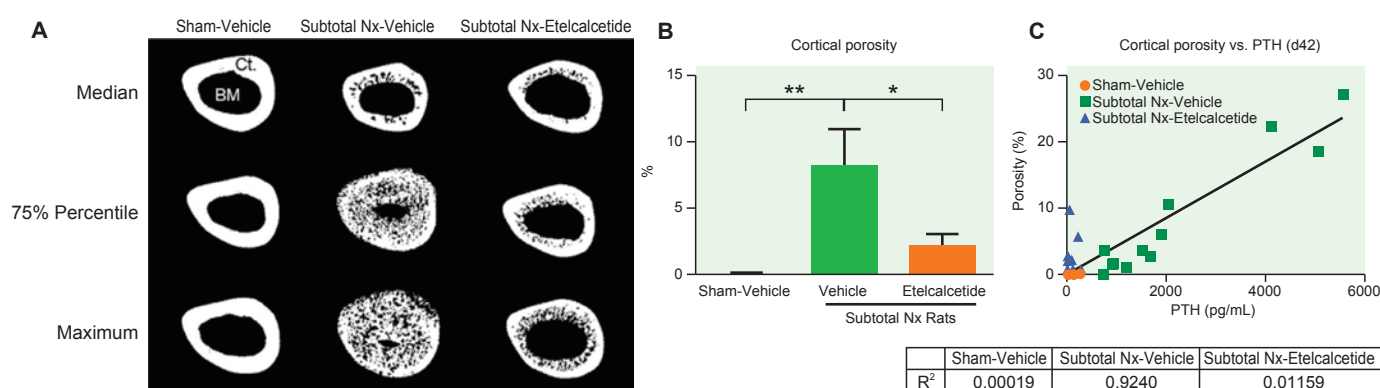
ルカルセチド投与により、血中クレアチニンと BUN は影響を受けなかった。一方、エテルカルセチド投与により、PTH, FGF23, オステオカルシンは有意に減少したものの、ビークル投与では減少を認めなかった。非 SHPT 対照に比較して、ビークル投与した SHPT ラットでは、皮質骨の粗鬆化率が上昇し骨強度が低下していた (図)。エテルカルセチドを投与した SHPT ラットでは、ビークルに比して皮質骨構造が改善し、骨折に要する力学的負荷は有意に高値を示した。骨石灰化遅延時間や骨髓線維化は、エテルカルセチド投与により有意に減少した。

■結論

エテルカルセチドは、進展した SHPT を有する腎亜全摘ラットにおいて、PTH を低下させることにより、骨代謝回転の減少、骨石灰化不全や骨髓線維化の程度の減弱、そして皮質骨構造や骨強度の保持をもたらした。

■コメント■

CKD に伴う SHPT に対して、CaSR 作動薬としてシナカルセトに加え、エテルカルセチドが臨床現場に登場した。



【図】 進展した SHPT を有する腎亜全摘ラットおよび偽手術ラットの皮質骨に対するエテルカルセチドとビークル投与の効果

(A) ラット大腿骨遠位端部の代表的な横断像、偽手術-ビークル投与 (左側)、腎亜全摘-ビークル投与 (中間)、腎亜全摘-エテルカルセチド投与 (右側)。(B) ラット皮質骨粗鬆化率を定量的に計測、偽手術-ビークル投与 (□)、腎亜全摘-ビークル投与 (■)、腎亜全摘-エテルカルセチド投与 (■)。データは平均±標準偏差として記した。偽手術-ビークル投与群 (n=10); 腎亜全摘-ビークル投与群 (n=12); 腎亜全摘-エテルカルセチド投与群 (n=13); * $p<0.05$; ** $p<0.01$ 。(C) 最終投与から 4 時間後の血清 PTH 値と皮質骨粗鬆化の線型回帰分析、偽手術-ビークル投与 (●), 腎亜全摘-ビークル投与 (■), 腎亜全摘-エテルカルセチド投与 (▲)。Nx=腎亜全摘, Ct=皮質骨, BM=骨髓。

シナカルセトが内服薬であり、CaSRに対するアロステリックモジュレーターとして作用する（作用にはCaが必要）のに対し、エテルカルセチドは静注薬であり、アゴニストとして作用する（Caは不要）。これらの違いはあるにせよ、両薬剤はPTH分泌抑制作用に加えて、副甲状腺細胞の増殖抑制作用を有している。さらに、PTH抑制を介した皮質骨構造、粗鬆化および骨強度の改善が今回の研究によって立証された。今後、エテルカルセチドの骨に対する臨床効果が注目される。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

PTH製剤治療に伴う副甲状腺機能低下症患者の健康関連QOLの変化

1) Recombinant human parathyroid hormone effect on health-related quality of life in adults with chronic hypoparathyroidism

2) PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: A 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life

1) Vokes TJ, Mannstadt M, Levine MA, Clarke BL, Lakatos P, Chen K, Piccolo R, Krasner A, Shoback DM, and Bilezikian JP

2) Palermo A, Santonati A, Tabacco G, Bosco D, Spada A, Pedone C, Raggiunti B, Doris T, Maggi D, Grimaldi F, Manfrini S, and Vescini F

1) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103 : 722-731, 2018

2) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103 : 271-280, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景

副甲状腺機能低下症患者に対しては、従来、経口カルシウム (Ca) 製剤と活性型ビタミンD₃製剤を組み合わせた治療が行われてきた。近年、遺伝子組み換えヒトPTH製剤であるrhPTH (1-84) やrhPTH (1-34) (テリパラチド) の皮下投与が、副甲状腺機能低下症患者の生化学的指標を改善することが示された。米国では2015年に難治性の副甲状腺機能低下症患者に対するrhPTH (1-84) の投与が認可されている。一方、これらのヒトPTH製剤が副甲状腺機能低下症患者の健康関連QOL (Health-Related Quality of Life, HRQOL) を改善するかどうかは明らかではない。

方法と結果

1) 対象と方法

①副甲状腺低下症の成人患者122名を対象に、国際共同無作為化プラセボ対照試験を行った。rhPTH(1-84) (開始時50 µg/日、最大100 µg/日) を24週間連日皮下投与し、HRQOLを測定する包括的尺度であるSF-36値の変化をプラセボ投与群と比較した。

②術後性副甲状腺機能低下症の成人患者42名を対象に、テリパラチド20 µgの1日2回皮下投与によるSF-36値の変化を、24ヵ月後まで前向きに観察した。

2) 結果

①rhPTH (1-84) 投与群では、投与開始24週の時点で、SF-36の項目のうち体の痛み (BP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、身体的側面 (PCS) の数値が投与前よりも有意に上昇していた (表1)。プラセボ群ではSF-36の項目のいずれにおいても有意な変化を認めなかった。一方、24週間までのSF-36値の変化量は、rhPTH (1-84) 投与群とプラセボ投与群で有意差を認めなかった。

②テリパラチド開始6ヵ月の時点で、SF-36の全ての項目で有意な上昇が認められた (表2)。開始24ヵ月の時点でも、テリパラチドによるSF-36改善効果は持続していた。

結論

遺伝子組み換えヒトPTH製剤は、副甲状腺機能低下症成人患者のHRQOLを長期にわたって改善する可能性がある。

【表1】治療開始24週間後のSF-36値の変化

SF-36 Domain	Placebo (n=39)				rhPTH(1-84) (n=83)				rhPTH(1-84) vs Placebo
	Baseline	Week 24	LS Mean Change (SE) ^a	P Value ^b	Baseline	Week 24	LS Mean Change (SE) ^a	P Value ^b	P Value ^c
PF	45.4 (1.5)	46.8 (1.7)	1.3 (1.2)	0.278	49.2 (1.0)	50.1 (1.1)	1.4 (0.8)	0.071	0.894
RP	46.3 (1.6)	47.0 (1.6)	-0.9 (1.3)	0.476	47.8 (1.0)	49.7 (1.0)	1.2 (0.9)	0.167	0.143
BP	48.1 (1.4)	47.9 (1.7)	-0.6 (1.4)	0.662	48.3 (1.2)	50.8 (1.3)	2.0 (1.0)	0.042	0.106
GH	46.3 (2.0)	46.6 (2.1)	-0.2 (1.1)	0.843	46.1 (1.3)	48.5 (1.2)	2.0 (0.8)	0.016	0.088
VT	47.7 (1.8)	50.0 (1.9)	1.6 (1.4)	0.258	49.5 (1.3)	53.0 (1.1)	3.7 (1.0)	<0.001	0.173
SF	48.1 (1.6)	48.5 (1.7)	-0.6 (1.4)	0.677	48.8 (1.2)	50.0 (1.1)	0.4 (1.0)	0.695	0.541
RE	47.1 (1.8)	49.0 (1.6)	-0.2 (1.3)	0.885	49.5 (1.1)	49.9 (1.0)	-0.6 (0.9)	0.528	0.795
MH	48.8 (1.9)	50.0 (2.0)	-0.3 (1.2)	0.807	50.8 (1.2)	52.8 (1.1)	1.2 (0.9)	0.175	0.283
PCS	46.0 (1.3)	46.3 (1.6)	-0.1 (1.0)	0.961	47.3 (1.1)	49.3 (1.0)	2.0 (0.7)	0.004	0.074
MCS	48.9 (1.9)	50.5 (1.9)	0.2 (1.2)	0.892	50.4 (1.2)	51.9 (1.1)	0.7 (0.8)	0.427	0.704

rhPTH(1-84)投与群では、体の痛み(BP)、全体的健康感(GH)、活力(VT)、身体的側面(PCS)の数値が有意に上昇した。プラセボ投与群ではいずれも有意な変化を認めなかった。一方、rhPTH(1-84)投与群とプラセボ投与群のSF-36値の変化量に有意差を認めなかった。(JCEM 103:722-731)

RE(role-imotional)、日常役割機能；a、治療前後の最小二乗平均の変化量；b、群内の治療前後を比較したP値；c、治療群とプラセボ群を比較したP値

Keywords 副甲状腺機能低下症, PTH 製剤, 健康関連 QOL (HRQOL)

[本文目次](#)

【表2】 テリパラチド投与開始6ヵ月後、24ヵ月後のSF-36値の変化

	Baseline	6 Mo**	24 Mo***
PF	55.5 (19.6)	87.5 (10.6)	78.4 (15.5)*
SF	38.4 (30.0)	69.8 (17.2)	71.8 (18.4)
RF	16.3 (27.5)	71.6 (20.9)	66.6 (37.5)
RE	37.3 (29.8)	82.0 (25.0)	62.2 (26.1)****
V	37.4 (11.7)	62.9 (16.3)	64.2 (22.1)
MH	40.3 (11.6)	72.4 (14.6)	72.5 (19.9)
BP	56.5 (25.8)	78.3 (18.9)	72.7 (20.9)
GH	31.6 (12.3)	69.8 (16.3)	62.3 (26.8)****
Physical component summary	159.9 (56.4)	307.2 (38.1)	279.9 (76.8)
Mental component summary	153.4 (63.7)	287.1 (54.6)	270.7 (53.6)

開始6ヵ月後、24ヵ月後の両時点、SF-36の全ての項目で有意な上昇が認められた。一方、身体機能(PF)、日常役割機能(RE)、全体的健康感(GH)の値は、6ヵ月後から24ヵ月後の間に有意に低下した。(JCEM 103:271-280)

*P=0.01, 6ヵ月後と比較して有意差あり

**P<0.001, 治療前と比較して有意差あり

***P<0.001, 治療前と比較して有意差あり

****P<0.001, 6ヵ月後と比較して有意差あり

■コメント■

副甲状腺機能低下症患者、中でも術後性副甲状腺機能低下症患者は、HRQOLが一般人口よりも低いことがこれまでに報告されている。PTH製剤を用いた治療による副甲状腺機能低下症患者のHRQOLの改善は、内服薬の減量や血中Ca濃度の安定に伴うもの以外に、PTH製剤自体の効果による可能性が考えられる。脳にはPTHが結合可能なPTH2受容体が存在することが知られているが、PTH製剤が中枢神経作用を有しているかどうかについてはさらなる検討が必要である。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

経口避妊薬，授乳と関節リウマチの発症リスク：スウェーデンのEIRA試験の結果から

Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study

Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, and Bengtsson C

Annals of the Rheumatic Diseases Dis 76 : 1845-1852, 2017

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved.

■目的

抗シトルリン化タンパク抗体 (ACPA) の存在/非存在によって症例を層別化し，経口避妊薬 (OC) の使用または授乳 (BF) が関節リウマチ (RA) のリスクに影響するかどうか，またこれらの因子がACPA陽性RAの発生に関する既知の危険因子と相互に影響するかどうかを明らかにすることを目的とした。

■方法

人口に基づいた症例対照研究である Swedish Epidemiological Investigation of RA study (症例2,641例/対照4,251例) の参加者である18歳以上の女性は，OC，BFおよび潜在的交絡因子に関する広範なアンケートを完了した。年齢，居住地域，喫煙，アルコール消費量で調整したオッズ比と95% CIを算定した。相互作用の存在を評価するために，相互作用による寄与割合 (AP) を推定した。

■結果

OC使用歴のない例と比較し，使用歴のある例および過去の使用例のACPA陽性RAの危険性は有意に少なかった (OR = 0.84 [95% CI 0.74 ~ 0.96]，OR = 0.83 [95% CI 0.73 ~ 0.95]) が，ACPA陰性RAについて有

意な関連性は見出せなかった (表)。長期間のOC使用 (7年を越す対無使用) は，ACPA陽性 (p = 0.0037) およびACPA陰性RA (p = 0.0356) 両方のリスクを低下させた。長期BF歴はACPA陽性RAのリスクのみを用量依存的に減少させた (p = 0.0086) が，調整後はこの傾向は残らなかった。ACPA陽性RAのリスクに関して，OC非使用と喫煙の間に有意な相互作用が観察された (AP = 0.28 [95% CI 0.14 ~ 0.42])。BFについては相互作用は認められなかった。

■結論

OC使用は特にACPA陽性RAのリスクを低下させ，喫煙との相互作用が認められた。長期間のOC使用は両方の疾患サブセットのリスクを減少させた。BFとACPA陽性またはACPA陰性RAのいずれかのリスク低下との関連を確認することはできなかった。

■コメント■

RAとOC・BFの関連に関する大規模な症例対照試験によってOCにRAの予防効果はないとしたメタ解析に反論した。ただし，これまでの研究はすべて前向き研究ではないため，これが最終結論ともみなし難い。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷正人

【表】経口避妊薬使用に伴いRA全体およびACPA陽性/ACPA陰性RAを発症するオッズ比。EIRA，スウェーデン，1996～2014年

ACPA status	Oral contraceptive use*	Ca/Co	OR (95% CI)†	OR (95% CI)‡
RA overall	Ever	1717/2862	0.87 (0.78 to 0.97)	0.87 (0.78 to 0.98)
	Current	195/331	0.85 (0.68 to 1.06)	0.89 (0.71 to 1.12)
	Past	1522/2531	0.87 (0.78 to 0.98)	0.87 (0.78 to 0.98)
	Never	861/1267	1.0	1.0
	Missing	59/115	—	—
ACPA-positive	Ever	1135/2862	0.84 (0.74 to 0.95)	0.84 (0.74 to 0.96)
	Current	134/331	0.86 (0.67 to 1.11)	0.92 (0.71 to 1.19)
	Past	1001/2531	0.84 (0.74 to 0.95)	0.83 (0.73 to 0.95)
	Never	572/1267	1.0	1.0
	Missing	46/115	—	—
ACPA-negative	Ever	582/2862	0.94 (0.80 to 1.10)	0.93 (0.79 to 1.10)
	Current	61/331	0.83 (0.59 to 1.17)	0.81 (0.57 to 1.16)
	Past	521/2531	0.95 (0.80 to 1.12)	0.94 (0.79 to 1.11)
	Never	289/1267	1.0	1.0
	Missing	13/115	—	—

*インデックスの年内にOC使用を開始した参加者 (症例4/対照7) は分析から除外。「ever」は現在および過去のOC使用例の合計。

†年齢および居住地域で調整。‡年齢，居住地域，喫煙 (バック年)，アルコール消費量 (低 [非飲酒者を含む]，中および高) で調整。

ACPA，抗シトルリン化タンパク抗体；Ca/Co，症例数/対象数；EIRA，Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis；OC，経口避妊薬；RA，関節リウマチ。

Keywords 関節リウマチ，経口避妊薬，授乳，喫煙，抗シトルリン化タンパク抗体

[本文目次](#)

Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand濃度の増加は関節リウマチの発症に先立つ

An increased concentration of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand pre-dates the onset of rheumatoid arthritis

Johansson L, Ärlestig L, Kokkonen H, Brink M, and Rantapää-Dahlqvist S

Rheumatology (Oxford) 56 : 2190-2196, 2017

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

■目的

RANKリガンド (RANKL) は関節リウマチにおける関節破壊と骨粗鬆症に関与する。本研究では、RANKLと抗シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA)、抗カルバミル化蛋白 (抗CarP) 抗体、サイトカインおよびケモカインとの関係を関節リウマチの症状発現前の症例で分析し、発症時のX線所見との関連性を評価することを目的とした。

■方法

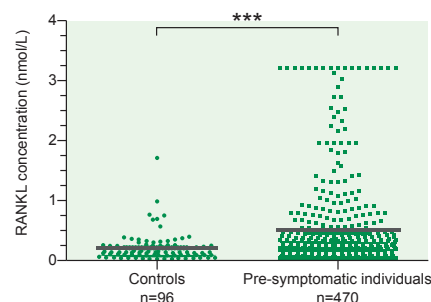
本研究はMedical Biobank of Northern Sweden内で実施された症例対照研究であり、96例の対照例 (女性60例, 男性36例) と470例 (女性334例, 男性136例, 年齢の平均±標準偏差は52.3±9.4歳) の症状発現前の症例を対象とし、症状発現前の例から提供された血液サンプルを使用した (発症前5.0年)。血漿を用いて、RANKL、抗CCP2抗体、抗CarP抗体、ACPA特異性およびサイトカイン、ケモカインの分析を行った。手、足のX線についてはLarsenスコアを用いてグレードを評価した。

■結果

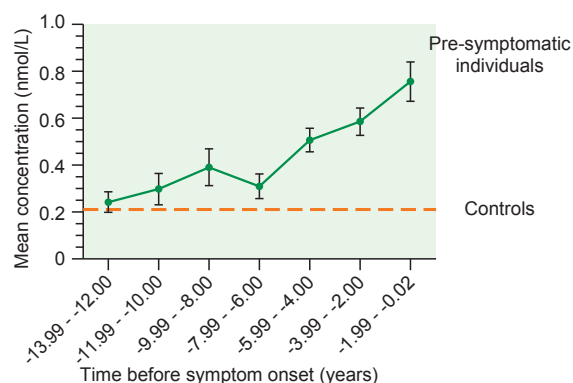
RANKL濃度は対照例と比較して症状発現前の症例でより高値であった (平均[S.E.M.] : 0.50[0.03]対0.22[0.02] nmol/L) ($P < 0.001$) (図1)。その濃度は症状が発症するまで徐々に増加した (図2) が、ACPA / RF / 抗CarP抗体より遅れて発現した。これらの抗体が陽性であることで、陰性と比較してより高いレベルのRANKL発現が生じた ($P < 0.001$)。RANKL濃度はIL-6およびIL-10濃度と有意な相関を示した。RANKLと抗CarP抗体がともに陽性の場合、診断時のLarsenスコアがより高値を示した ($\beta = 6.18$) (95% CI: 0.93 ~ 11.43; $P = 0.022$) (表)。

■結論

RANKL濃度は、特にACPA / RF / 抗CarP抗体陽性例において関節リウマチ発症の数年前から増加し、これら因子はいずれもRANKLより早く検出された。RANKLと抗CarP抗体が陽性の場合、発症時のLarsenスコアは最も高かった。



【図1】 発症前症例(n = 470)および対照例(n = 96)におけるRANKL濃度平均濃度は灰色の線です。RANKL陽性のカットオフ値はROC解析に基づいて98パーセンタイルに設定した(*** $P < 0.001$)。RANKL: RANKリガンド



【図2】 発症前症例と対照例における症状発現前のRANKL濃度

【表】 RANKLおよび抗カルバミル化蛋白抗体IgGそれぞれの陽性の組み合わせとベースライン時のLarsenスコアとの関係

RANKL	Anti-CarP IgG	Pre-symptomatic individuals, n (%)	β (95% CI)	P-value
-	-	83 (81.3)	Reference	
+	-	6 (5.9)	-2.99 (-7.81, 1.84)	0.22
-	+	8 (7.8)	1.43 (-2.79, 5.65)	0.50
+	+	5 (4.9)	6.18 (0.93, 11.43)	0.022

RANKLおよび抗CarP IgGは症状発現前に解析され、X線は関節リウマチの診断時のものである。RANKL: RANKリガンド

■コメント■

関節リウマチの発症前から自己抗体が陽性になることは以前より知られていたが、その後にRANKL発現も発症前から誘導されることが初めて示された。関節リウマチにおける骨破壊や骨粗鬆化に対する対策を早期から考慮する必要があると考えられる。

東成病院整形外科 野中 藤吾

早期関節リウマチにおけるメトトレキサート単独初期治療と腫瘍壊死因子阻害薬（アダリムマブ）併用初期治療に関する treat-to-target の転機試験

Testing treat-to-target outcomes with initial methotrexate monotherapy compared with initial tumour necrosis factor inhibitor (adalimumab) plus methotrexate in early rheumatoid arthritis

Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Emery P, Sainsbury I, Florentinus S, Chen S, Guérette B, Kupper H, and Smolen JS

Annals of the Rheumatic Diseases 77 : 289-292, 2017

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved.

■目的

メトトレキサート (MTX) 単独療法を開始し、その後効果不十分時にアダリムマブを追加した早期関節リウマチ (RA) 患者と最初からアダリムマブ+MTX 併用療法を開始した患者との治療反応性を比較することを目的とした。

■方法

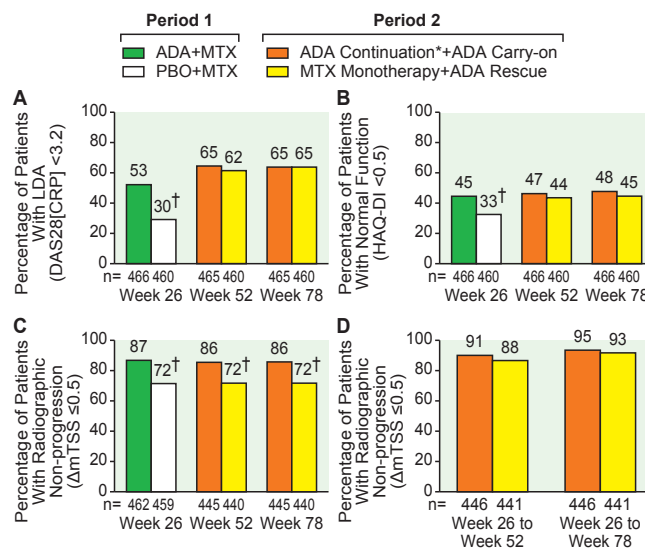
OPTIMA は、RA 発症1年未満で活動性を有する MTX 未治療例を登録した。78週間無作為化二重盲検第4相2期試験で、period 1では、MTX 単独療法またはアダリムマブ 40mg + MTX を26週間投与し、22週目および26週目に DAS28 (CRP) <3.2 を安定低疾患活動性 (LDA) と定義した。Period 2において、安定 LDA を有する患者は MTX 単独療法を継続したか、アダリムマブ+MTX 継続またはアダリムマブを離脱 (MTX のみ) した。period 1 で安定 LDA を達成しなかった患者は、MTX + アダリムマブまたは MTX 単独療法に追加されたオープンラベルアダリムマブの投与を受けた。post hoc 解析では、26週目、52週目および78週目に DAS28CRP <3.2 を達成した例、正常機能例、X線学的進行がなかった例の割合を初期治療により層別化して決定した。

■結果

26週目において、MTX 単独療法 (n = 460) と比較してアダリムマブ+ MTX (n = 466) で治療された患者では、臨床的 (53%対30%)、機能的 (45%対33%) および X線学的 (87%対72%) に良好な患者の割合が有意に多かった (図)。26週目から78週目までアダリムマブで救済した患者は、アダリムマブ+ MTX で最初から治療された患者と同様の臨床的および機能的転帰を達成した。しかし、アダリムマブ+ MTX で最初から治療された例は、MTX で最初に治療された例に比べて52週目および78週目に X線学的進行がない患者が有意に多かった (それぞれ86%および72%)。

■結論

早期 RA では、MTX 単剤療法を開始して効果不十分となった26週間後にアダリムマブを添加すると、アダリムマブ+ MTX 併用療法で開始した場合と同様の長期



【図】 初回治療レジメンによって層別化した臨床的、機能的および X線学的転帰を有する患者の割合

(A) 26週、52週および78週で DAS28(CRP) <3.2 に基づく LDA。 (B) 26週、52週および78週での HAQ-DI <0.5 に基づく正常機能。 (C) 26週、52週および78週での ΔmTSS ≤0.5 に基づく X線学的非進行患者の割合。 (D) 26週～52週および26週～78週の ΔmTSS ≤0.5 に基づく X線学的非進行。* この分析グループには、ADA 継続例 (n = 105) と、それに比例した患者数を得るためのスクリーニングの後 ADA 離脱例 (n=102) を含む。† P<0.001, χ^2 検定。DAS28(CRP) および HAQ-DI データの欠損は、最終観察データを用いた。欠損 ΔmTSS データは複数のデータで補完した。ADA, アダリムマブ; CRP, C 反応性タンパク質; DAS28, 28 関節変更疾患活動スコア; HAQ-DI, Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; LDA, 低疾患活性; mTSS, 変更合計シャープスコア; MTX, メトトレキサート; PBO, プラセボ。

の臨床結果が得られるが、X線学的破壊は程度は少ないものの有意な増加が認められた。

■コメント■

早期 RA に対し、まず MTX 単剤療法を開始して効果不十分となった26週間後にアダリムマブを添加するという今回の治療戦略は、X線学的進行を認めた例もあったが、約25%の患者で潜在的なアダリムマブ過剰治療を予防できており、経済的側面からは推奨される。一方で、X線学的進行の危険因子を有する例に対しては最初から併用療法を行うことも推奨される。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷正人

関節リウマチ患者の整形外科手術の変化：日本関節リウマチデータベースを用いた疫学研究

Trends in treatment, outcomes, and incidence of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: An observational cohort study using the Japanese national database of rheumatic diseases

Matsumoto T, Nishino J, Izawa N, Naito M, Hirose J, Tanaka S, Yasui T, Saisho K, and Tohma S

The Journal of Rheumatology 44 : 1575-1582, 2017

© 2017 by The Journal of Rheumatology Publishing Company Limited.

背景と目的

2004～2014年の国内関節リウマチ患者の整形外科手術に関し、手術数、その内容、臨床成績の変化を調査した。

方法と結果

全国規模の関節リウマチ患者データベース NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) を用いた。2004～2014年に行われた整形外科手術数の経時的変化、および臨床成績の変化を分析した。

関節リウマチ患者の整形外科手術は、患者1,000名あたり2004年72.2件、2014年51.5件と減少傾向にあった(回帰係数 -0.0028 , $p<0.001$)。人工膝関節、人工股関節の減少は特に大きかった。疾患活動性の寛解率が上昇し、機能制限も減少した。メトトレキサートおよび生物学的製剤使用患者数はともに増加した(図)。

結論

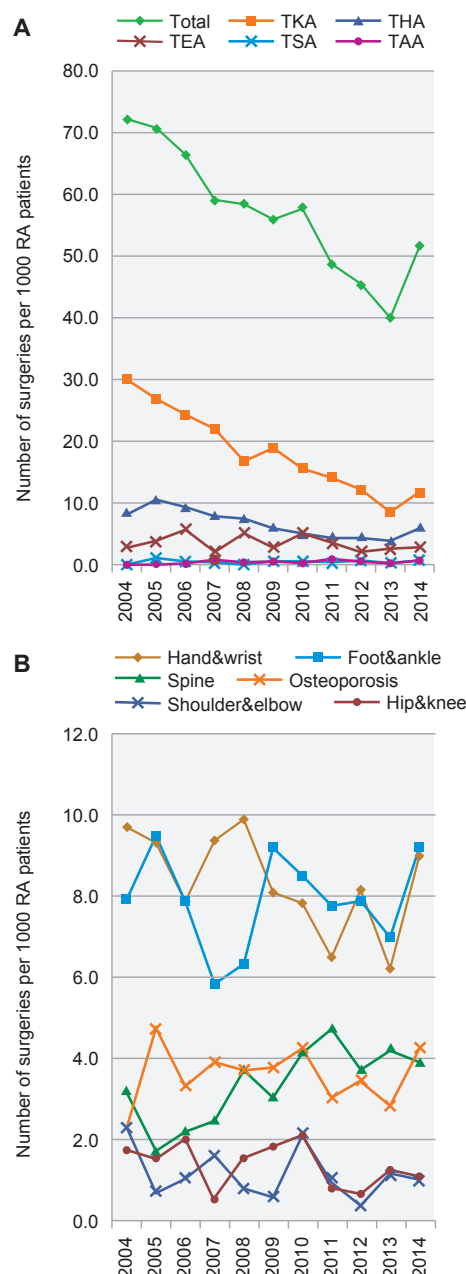
関節リウマチ患者の治療薬進化、寛解率向上に伴い、整形外科手術数は減少した。手術や部位によっては変化に差があり、今後も整形外科手術の需給に変化が生じるだろう。

コメント

早期治療コンセプトの普及と生物学的製剤登場により関節リウマチの治療は飛躍的に進歩した。治療成績向上に合わせ、関節リウマチの関節破壊に対する整形外科手術の様相も変容した。国内大規模レジストリ調査の結果、大関節の人工関節手術数は減少している現状が明らかとなり、関節リウマチ治療による疾患活動性抑制が奏効している現状を裏付ける結果となった。

一方で、手足など末梢関節の手術はほぼ横ばいであり、また骨粗鬆を背景とする骨折も減少していない実態が明らかになった。疾患活動性抑制の次の治療目標が、整形外科手術の変遷から垣間見えたようだ。治療経過を反映し、より臨床に即した指標の作成、およびその解析も必要だと感じた。

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】関節リウマチ患者1,000名あたりの手術数

(A) 人工関節手術数の変化、(B) 手・手関節、足・足関節、脊椎、骨粗鬆性骨折、肩肘、股関節、膝関節手術数の変化。大関節の人工関節手術が減少する一方で、手足、骨粗鬆性骨折などは減っていない。TKA：人工膝関節、THA：人工股関節、TEA：人工肘関節、TSA：人工肩関節、TAA：人工足関節。

関節リウマチにおけるbDMARDの中止または漸減例での、寛解、低疾患活動性の喪失やX線学的進行の危険性：文献の系統的解析およびメタ解析

Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis

Henaux S, Ruyssen-Witrand A, Cantagrel A, Barnetche T, Fautrel B, Filippi N, Lukas C, Raffener B, Rossini M, Degboé Y, and Constantin A

Annals of the Rheumatic Diseases, Published online : November 29, 2017

doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212423

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved.

目的

寛解または低疾患活動性 (LDA) 状態の関節リウマチ (RA) 患者の初期治療レジメン継続例と比較して、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) 投与を (1) 中止または (2) 漸減させた場合の寛解およびLDAの喪失またはX線学的進行のリスクを評価することを目的とした。

対象と方法

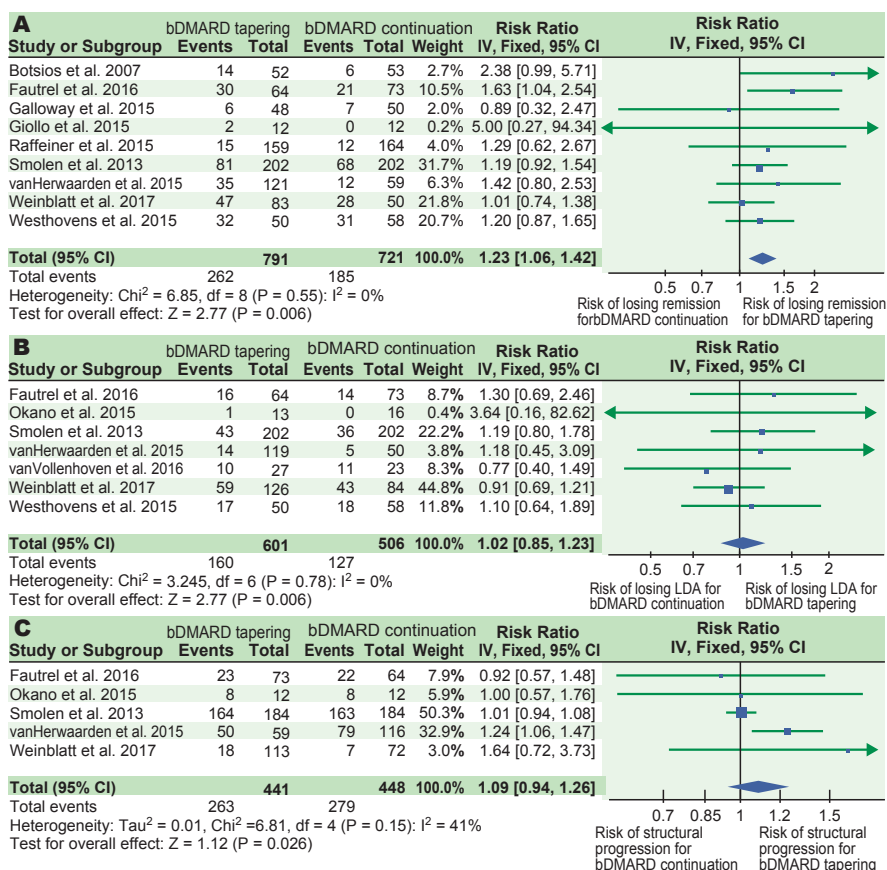
2017年5月までのPubMed, Embase, Cochraneおよび国際会議のデータベースを用いて、寛解またはLDAのRA患者においてbDMARDs中止/漸減と継続を比較した対照試験を選択し、系統的な文献解析を実施した。メタ解析では、初期治療継続例を対照として、bDMARDs投与 (1) 中止および (2) 漸減例における寛解またはLDA喪失およびX線学的進行のリスク比(RR)と95% CIを評価した。

結果

9件の試験に関するbDMARDの中止と継続を比較したメタ解析では、bDMARD中止例で寛解 (RR [95% CI] = 1.97 [1.43 ~ 2.73], $p < 0.0001$) またはLDA (RR [95% CI] = 2.24 [1.52 ~ 3.30], $p < 0.0001$) を喪失するリスクが有意に高く、X線学的進行のリスクが有意に高かった (RR [95% CI] = 1.09 [1.02 ~ 1.17], $p = 0.01$)。11件の試験に関するbDMARDs漸減と継続を比較したメタ解析では、漸減例で寛解を喪失するリスクが有意に高かったが (RR [95% CI] = 1.23 [1.06 ~ 1.42], $p = 0.006$), LDAを喪失するリスクは増加せず (RR [95% CI] = 1.02 [0.85 ~ 1.23], $p = 0.81$), X線学的進行のリスクも増加しなかった (RR [95% CI] = 1.09 [0.94 ~ 1.26], $p = 0.26$) (図)。

結論

bDMARDの中止は寛解やLDAの喪失やX線学的進行のリスクを増加させる。一方bDMARDの漸減は寛解



【図】bDMARD継続例と比較したbDMARD漸減後の寛解およびLDA喪失またはX線学的進行のリスク比(95% CI) (A)bDMARD継続例と比較したbDMARD漸減後の寛解喪失のリスク比(95% CI)。 (B)bDMARD継続例と比較したbDMARD漸減後のLDA喪失のリスク比(95% CI)。 (C)bDMARD継続例と比較したbDMARD漸減後のX線学的進行のリスク比(95% CI)。 bDMARD, 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬; LDA, 低疾患活動性。

喪失のリスクを増加させるが、LDA喪失またはX線学的進行のリスクは増加させない。

コメント

生物学的製剤は高価であり、可能であれば休薬できる方がよい。しかし、最近では休薬に伴う疾患活動性亢進やX線学的進行の可能性を考慮すれば休薬より漸減療法を選択すべきであるとの考え方が出てきている。その根拠とも言えるデータであるが、実際には個々の患者と治療目標について話し合いながら治療方針を決定せざるを得ないと考える。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

生物学的DMARDsで治療した関節リウマチ患者の2番目の悪性新生物および死亡のリスク：デンマークの集団ベースコホート研究

Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study

Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, and Mellemkjaer L

Annals of the Rheumatic Diseases, Published online : December 7, 2017

doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212086

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved.

■ 目的

原発性悪性腫瘍の既往があり生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) 治療を受けた関節リウマチ (RA) 患者における第2の悪性新生物 (SMN) および死亡率のリスクを研究することを目的とした。

■ 方法

2000年から2011年にDANBIOレジストリーに登録されたRA患者 (n=15,286) のうち、デンマーク癌レジストリーによれば1,678例が原発性の癌を有していた。SMNおよび死亡のハザード比 (HRs) を算出した。

【表1】 関節リウマチ患者におけるbDMARD治療に伴うSMNの観察数 (Obs)およびHRs

Treatment	SMN, Obs	Person-years	HR* (95%CI)
Non-use of bDMARDs	70†	2461	1 (Ref)
Ever bDMARDs	38	1225	1.11 (0.74 to 1.67)
bDMARDs before first cancer	11‡	272	1.06 (0.52 to 2.14)
bDMARDs after first cancer	27	953	1.13 (0.71 to 1.80)
bDMARDs only after first cancer	21§	760	1.15 (0.68 to 1.95)
bDMARDs both before and after first cancer	6¶	193	1.09 (0.46 to 2.57)
Type of bDMARD after first cancer**			
TNF-I	21	723	1.21 (0.73 to 2.03)
Rituximab	7	235	1.05 (0.47 to 2.34)

年齢、性、暦時間、および癌の部位で調整。†胃腸 (n=13)、呼吸器 (n=14)、乳房 (n=3)、男性生殖系 (n=5)、女性生殖系 (n=2)、尿路 (n=11)、メラノーマ (n=3)、リンパ腫 (n=2)、神経系 (n=3)、その他、特定困難および詳細不明 (n=14)。‡胃腸 (n=3)、呼吸器 (n=3)、乳房 (n=1)、男性生殖系 (n=1)、その他、特定困難および詳細不明 (n=3)。§胃腸 (n=7)、呼吸器 (n=4)、乳房 (n=1)、女性生殖系 (n=1)、尿路 (n=1)、メラノーマ (n=1)、白血病 (n=1)、神経系 (n=1)、その他、特定困難および詳細不明 (n=4)。¶胃腸 (n=1)、呼吸器 (n=1)、乳房 (n=1)、尿路 (n=1)、その他、特定困難および詳細不明 (n=2)。

**最初の癌の後に患者がTNF-Iおよびリツキシマブの両方で治療された場合、患者は両方のタイプのbDMARDの人-年に組み入れた。bDMARD、生物学的疾患修飾抗リウマチ薬；RF、リウマトイド因子；SMN、2番目の悪性新生物；TNF-I、腫瘍壊死因子α阻害薬。

■ 結果

観察期間中、279例のRA患者が原発性癌の診断前にbDMARDが使用され、220例が診断後のみに使用され、92例が診断の前後で使用され、1,203例では使用されていなかった。bDMARDの使用は非使用 (癌の部位で調整) と比較して、SMNを発症するHRは1.11 (95% CI 0.74 ~ 1.67) であった (表1)。原発性癌診断前のbDMARD使用に関連した死亡のHRは1.53 (95% CI 1.13 ~ 2.09) と増加した (表2)。原発性癌の範囲で更に調整を行うと、死亡のHRは原発性癌の診断前にbDMARDを使用した場合で1.20 (95% CI 0.88 ~ 1.63)、原発性癌の診断後のみの使用で1.36 (95% CI 0.78 ~ 2.39)、原発性癌の診断前後の使用で1.22 (95% CI 0.70 ~ 2.13) であった (表2)。

■ 結論

癌の既往を有するRA患者で、bDMARDによる治療はSMNのリスク増加と関連していなかった。bDMARD治療を受けたRA患者の死亡率に関する明確な結論は得られなかった。

■ コメント ■

これまでもTNFα阻害薬の使用により短期間の研究で癌のリスクが増加する報告がある一方で、メタ解析では癌のリスクは増加しないとの報告もあり結論に至っていない。特に癌の既往を有する患者に対して生物学的製剤の使用を躊躇することもあるが、本研究結果からは2番目の悪性新生物の発症の懸念が多少は払拭されたと言える。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

【表2】 癌を有する関節リウマチ患者におけるbDMARD治療に伴う死亡の観察数 (Obs)および総死亡率

Treatment	All n=1678			Extent of disease recorded n=1326			
	Deaths Obs	Person-years	Adjusted* HR (95% CI)	Deaths Obs	Person-years	Adjusted* HR (95% CI)	Further adjusted† HR (95% CI)
Non-user of bDMARDs	207	2461	1 (Ref)	150	2022	1 (Ref)	1 (Ref)
Ever bDMARDs	135	1225	1.25 (0.99 to 1.57)	110	982	1.35 (1.04 to 1.76)	1.23 (0.94 to 1.60)
bDMARDs before first cancer	93	272	1.50 (1.15 to 1.97)	75	214	1.53 (1.13 to 2.09)	1.20 (0.88 to 1.63)
bDMARDs after first cancer	42	953	0.92 (0.64 to 1.31)	35	767	1.08 (0.73 to 1.61)	1.29 (0.86 to 1.94)
bDMARDs only after first cancer	23	760	1.01 (0.62 to 1.65)	20	640	1.19 (0.69 to 2.04)	1.36 (0.78 to 2.39)
bDMARDs both before and after first cancer	19	193	0.85 (0.52 to 1.38)	15	128	0.99 (0.57 to 1.73)	1.22 (0.70 to 2.13)
Type of bDMARD after first cancer‡							
TNF-I	35	723	0.96 (0.66 to 1.41)	29	568	1.13 (0.73 to 1.74)	1.42 (0.91 to 2.20)
Rituximab	9	235	0.86 (0.43 to 1.72)	8	205	1.13 (0.54 to 2.40)	1.11 (0.53 to 2.35)

*年齢、性、暦時間、癌の部位で調整。†病気の程度でさらに調整。‡最初の癌の後に患者がTNF-Iおよびリツキシマブの両方で治療された場合、患者は両方のタイプのbDMARDの人-年に組み入れた。bDMARD、生物学的疾患修飾抗リウマチ薬；TNF-I、腫瘍壊死因子α阻害薬。

Keywords 関節リウマチ, 生物学的製剤, 悪性新生物, 死亡率

[本文目次](#)

生物学的製剤使用関節リウマチ患者の悪性新生物：スウェーデンコホート研究

Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: A nationwide cohort study from sweden

Wadström H, Frisell T, and Askling J

JAMA Internal Medicine 177 : 1605-1612, 2017

© 2017 American Medical Association. All rights reserved.

■背景と目的

炎症性疾患治療薬としての生物学的製剤普及とともに、免疫変容に伴うがん発症および進行の懸念があるが、これまで良質な研究がなかった。生物学的製剤を使用している関節リウマチ患者の悪性新生物発生状況を調査した。

■方法と結果

2006～2015年のスウェーデンのレジストレーションデータを用いた調査。トシリズマブ1,798名、アバタセプト2,021名、リツキシマブ3,586名、TNF阻害1st biologicsとして10,782名、2nd biologicsとして4,347名、conventional synthetic DMARDs（以下、csDMARDs）46,610名、一般コホート107,491名を対照群とした。アウトカムは、固形、血液系、皮膚各種悪性新生物発生とした。Cox回帰モデルで、年齢、性別、疾患および治療歴、教育水準を調整し、ハザード比を求めた。

各群平均年齢は58～64歳で、女性の割合は71～80%だった。悪性新生物発生率（10万人年あたり）は、トシリズマブ959、アバタセプト1026、リツキシマブ1074、TNF阻害1st群978、TNF阻害2nd群917だった。

csDMARDs治療患者や生物学的製剤非使用患者と比べて、統計学的な有意差はなかったが、唯一アバタセプトに皮膚扁平上皮がん増加傾向が見られた（表）。

■結論

悪性新生物について、関節リウマチ患者の生物学的製剤は、csDMARDs使用や薬剤非使用患者に比べ、リスクは変わらなかった。特定のがん種や長期影響については不明である。

■コメント■

がん免疫治療の発展の一方、関節リウマチ治療薬TNF阻害薬は悪性新生物のリスクと認知されてきた。TNF阻害薬は市販後の歴史が長く、有害事象報告も蓄積しているが、患者背景を調整した良質な比較研究が求められていた。

スウェーデンは国費で医療が賄われており、全数調査が行いやすい医療環境がある。本研究も大規模かつ良質なデータベースを駆使した研究内容となっている。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 岡田 寛之

【表】治療期間別、TNF阻害薬使用関節リウマチ患者の悪性新生物発生率(対csDMARD)

Time Since Start of Treatment, y	TNFi (First bDMARD)			TNFi (Second bDMARD)			csDMARD
	Events, No.	Person-years, No.	HR (95% CI)	Events, No.	Person-years, No.	HR (95% CI)	
<2	161	18 436	0.83 (0.71-0.99)	64	7175	0.86 (0.67-1.11)	1 [Reference]
2-4	134	13 959	0.95 (0.79-1.14)	55	5213	1.07 (0.81-1.41)	1 [Reference]
>4	183	16 502	0.99 (0.85-1.16)	50	6037	0.76 (0.57-1.01)	1 [Reference]

TNF阻害剤が1st biologicsか、2nd biologicsかで層別解析を行った結果、いずれも悪性新生物発生リスク増加傾向は見られなかった。

グリピカン-6はヘッジホッグシグナルを活性化することで発生期での長管骨の成長を促進する

Glypican-6 promotes the growth of developing long bones by stimulating Hedgehog signaling

Capurro M, Izumikawa T, Suarez P, Shi W, Cydzik M, Kaneiwa T, Gariepy J, Bonafe L, and Filmus J

The Journal of Cell Biology 216 : 2911-2926, 2017. doi: 10.1083/jcb.201605119.

© 2017 Capurro et al. Originally published in The Journal of Cell Biology.

背景

グリピカン (GPC) ファミリーは哺乳類に6種類存在するGPIアンカー型のプロテオグリカンファミリーであり、ヘッジホッグ (Hh) や Wnt, BMP などのシグナル伝達活性を制御することが知られている。それらのうち、GPC6は成長板軟骨の増殖軟骨細胞層で発現し、その機能喪失型変異によって低身長、四肢の短縮、顔面の形成異常などを示す常染色体劣性型肩異形成 (OMOD1) が引き起こされることが報告されているが、そのメカニズムは不明であった。

方法と結果

他のGPCやHhのこれまでの報告から、著者らはGPC6のHhシグナルにおける役割を探索した。まず、*Gpc6*欠損マウスの表現型を調べたところ、野生型同腹仔と比較して*Gpc6*欠損胚の体重は有意に減少しており、長管骨や頭蓋骨、鼻口部の縮小が観察された。一方で*Ihh*欠損マウスとは異なり、*Gpc6*欠損での骨化遅延はみとめられなかった。これらの結果から、*Gpc6*欠損マウスはOMOD1患者でみられる異常の多くと同様の表現型を示すことがわかった。組織切片の解析から、*Gpc6*欠損マウスでは大腿骨成長板の増殖軟骨細胞層柱状構造の乱れや、口蓋裂、鼻中隔形成不全も観察された。これらの結果は、*Col2a1-Cre*を用いた軟骨細胞特異的*Gpc6*欠損マウスでも同様であったことから、他の組織・臓器での*Gpc6*欠損による間接的な影響とは関係ないことが確認された。

*Gpc6*欠損とHhシグナルの関わりを調べるため、Hhシグナル伝達経路の転写標的である*Ptc1*と*Gli1*の胎仔大腿骨での発現を解析したところ、いずれも*Gpc6*欠損マウスで減少していることを見出した。一方で、*Ihh*の発現量と発現部位は野生型の同腹仔と同様であった。さらに、GPC6とHhシグナルの関連を遺伝的に調べるため、*Gpc6*と*Ihh*の二重欠損マウスを作製した。*Gpc6*欠損/*Ihh*ヘテロ胚は*Gpc6*欠損/*Ihh*野生型マウスと比較して有意に体重が減少しており、大腿骨の短縮がみられた一方、*Gpc6/Ihh*の二重欠損と*Gpc6*ヘテロ/*Ihh*欠損胚は、*Gpc6*野生型/*Ihh*欠損胚と比較して同様の体重、

大腿骨長を示した。以上の結果から、GPC6の機能にIhhシグナルが関連することが示唆された。

また、分子メカニズムの探索から、GPC6がShhのPtc1への結合を増強することでShhシグナル活性化を促進することが確認された。GPCのグリコサミノグリカン (GAG) 鎖が付加される部位に変異を導入したGPC6 Δ GAGを用いたところ、これらの変異型はHhシグナル活性化能が低かったことから、GAG鎖がGPC6によるHhシグナル制御に重要な役割を担っていることが示唆された。GPC6やGPC6 Δ GAGがShhやIhhと同程度の解離定数で結合することから、主にGPC6のコアタンパク質がGPC6とHhリガンドの結合に関わると考えられた。一方で、野生型のGPC6はPtc1に有意な結合を示すが、GPC6 Δ GAG変異型は結合活性を示さなかったことから、Ptc1とGPC6はGAG鎖を介して結合することが示唆された。

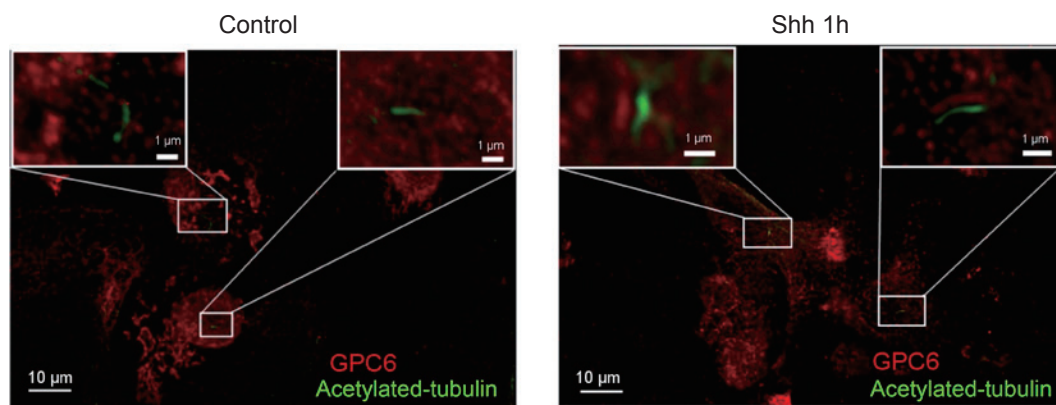
Hhシグナルが一次繊毛で活性化することや、HhとPtc1の結合が繊毛膜で起こることが報告されていることから、著者らはGPC6の細胞内局在を調べた。興味深いことに、GPC6は未刺激の状態では繊毛膜で検出不可能であるが、Shh刺激に応答して速やかに一次繊毛へ移動し、その後、迅速にバックグランドレベルまで低下することや、GPC6がShh誘導性のSmoの一次繊毛への移動も促進することを見出した。一方、GPC6 Δ GAG変異型ではShh刺激下でも一次繊毛への移動が観察されなかったことや、低分子量Smoアゴニストが繊毛膜へのGPC6移動を誘導できないことから、GPC6の一次繊毛への移動はShhとの直接的な結合の結果であることが示唆された。さらに、初代軟骨細胞に対するShh刺激でも、一次繊毛へのGPC6の移動が誘導されることが示された(図)。

結論

GPC6がHhリガンドとPtc1に、それぞれコアタンパク質とGAG鎖を介して直接的に結合することにより、受容体とリガンドの結合を増強し、一次繊毛でのHhシグナル活性化を促進する。

Keywords ヘッジホッグ, GPC6, OMOD1

[本文目次](#)



【図】GPC6はHhシグナルを活性化することで骨成長に関与し、Shh刺激により一次繊毛膜へ移動する

E18.5大腿骨から採取した初代軟骨細胞に対するShh刺激のGPC6局在に対する効果。赤は抗GPC6抗体、緑は抗アセチル化チューブリン抗体。

■コメント■

最近、踵骨の骨塩量と関連のある遺伝子のゲノムワイドな解析によって、新たに153のSNPが同定された(Kemp JP et al., *Nat Genet.*, 49: 1468-1475, 2017)。これらに含まれる120遺伝子の各ノックアウトマウスにおける骨の表現型解析等を含めた、包括的な解析によってGPC6が新たな骨塩量の決定因子であることが示されており、本報告で示されたメカニズムとの関連性が興味深い。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 林 幹人

骨細胞内のTGF- β シグナルは骨小腔周囲－骨細管リモデリングを介して骨質を制御する

Osteocyte-intrinsic TGF- β signaling regulates bone quality through perilacunar/canalicular remodeling

Dole NS, Mazur CM, Acevedo C, Lopez JP, Monteiro DA, Fowler TW, Gludovatz B, Walsh F, Regan JN, Messina S, Evans DS, Lang TF, Zhang B, Ritchie RO, Mohammad KS, and Alliston T

Cell Reports 21 : 2585-2596, 2017

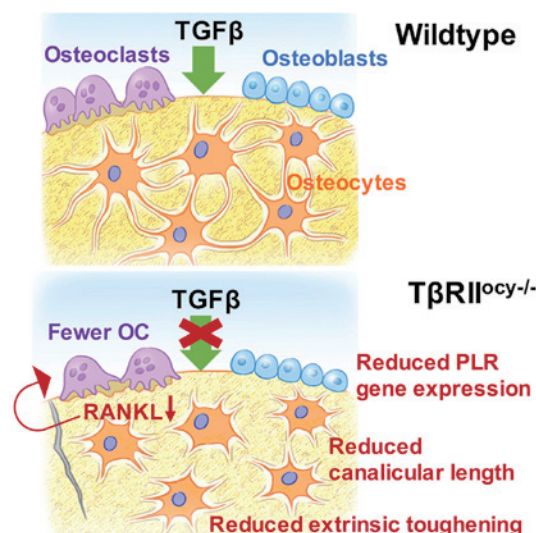
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

■背景

骨の脆弱性は骨量や骨質によって決まるが、これらは様々な因子によって制御されている。TGF- β シグナルはその一つであり、発生期における骨形成や成体での骨髄間葉系幹細胞から骨芽細胞系列への分化に伴う骨リモデリング制御機構において重要な役割を担っている。しかし、骨細胞におけるTGF- β シグナルの生理的意義について、詳細は不明であった。

■方法と結果

TGF- β -receptor I (T β RI) kinase inhibitor (SD-208) を6週間投与した野生型 (WT) マウスでは海綿骨量の増加と骨細管の縮小が観察された。また、Perilacunar/Canalicular remodeling (骨小腔周囲－骨細管リモデリング, PLR) に関与する酵素群 (Mmp2, 13および14, カテプシンK [Ctsk], 酒石酸耐性酸性ホスファターゼ [TRAP, Acp5]) の発現も低下した。一方で、骨細胞株であるMLO-Y4およびOCY454を用いた*in vitro*の実験系において、これら細胞株をTGF- β で刺激したところ、Mmp13やCtskなどの発現誘導を確認したことから、TGF- β シグナルが骨細胞に直接作用してPLRに寄与することが見出された。続いて、*in vivo*での解析を行うために、TGF- β -receptor II (T β RII)-floxed マウスとDmp1-Creマウスを交配し、骨細胞特異的にT β RIIが欠損した (T β RII^{ocv}−/−) マウスを作製した。このT β RII^{ocv}−/−マウスを解析したところ、骨細管が短く、PLR関連酵素群の発現低下を示した一方で、シンクロトン放射X線による大腿骨の3次元解析では、骨小腔の体積、形態および配向性に差は認められなかった。これらの結果は、骨細胞特異的なTGF- β シグナルがPLR関連酵素の発現制御を介して、骨細管ネットワークの形成を維持していることを示唆している。T β RII^{ocv}−/−マウス大腿骨の μ CTによる解析では、海綿骨量と骨梁数の増加および骨梁間隙と皮質骨の骨密度の減少を呈した。さらに、骨芽細胞数や骨形成、OPG発現には変化がみられない一方、RANKL発現が低下することで破骨細胞数の減少を認めたことから、T β RII^{ocv}−/−マウスでの海綿骨量上昇は、骨細胞のRANKL産生低下に伴う破骨細胞数の減少によること



【図】TGF- β は骨細胞に直接的に作用して骨質の恒常性維持を担う
骨細胞に対するTGF- β 刺激によって、骨小腔周囲－骨細管リモデリング (PLR) に関連する酵素群 (Mmp13やカテプシンKなど) が発現し、PLRが促進されることで、骨質が維持されている。T β RIに対する阻害剤を投与したマウスや骨細胞特異的T β RII欠損マウスでは、PLR関連酵素群の発現の減少・PLRの低下に伴い、骨質が著しく低下する。

が示唆された。T β RII^{ocv}−/−マウス的大腿骨をマクロな機械的特性および材料挙動の観点から調べたところ、曲げ弾性率、降伏応力および弾性率は全てWTマウス的大腿骨と比べて低値を示した。さらに破壊靱性試験により、全破壊仕事および亀裂偏向／亀裂進展の比率がT β RII^{ocv}−/−マウスでは著しく低いことから、T β RII^{ocv}−/−マウスの骨質はWTよりも有意に低下していることが明らかとなった。

■結論

本研究よりTGF- β は骨細胞に作用してPLRを制御し、骨質を保持する重要なシグナルであることが証明された (図)。

■コメント

骨基質中に豊富に存在するTGF- β がどのように放出され骨細胞に作用するのか、他にPLRに関わるシグナルはあるのか、骨小腔－骨細管ネットワークと骨質の維持における詳細な分子機構、など不明な点は多く残されている。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 佐々木 文之, 林 幹人

Protein kinase N3はWnt5a-Ror2シグナルの下流で破骨細胞による骨吸収を促進している

Protein kinase N3 promotes bone resorption by osteoclasts in response to Wnt5a-Ror2 signaling

Uehara S, Udagawa N, Mukai H, Ishihara A, Maeda K, Yamashita T, Murakami K, Nishita M, Nakamura T, Kato S, Minami Y, Takahashi N, and Kobayashi Y

Science Signaling 10, 2017

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

■背景

破骨細胞の骨への接着と骨基質の吸収では、細胞の骨格を支持するアクチンの再構成が必須である。その重要性から、これまでにアクチンリング形成に関わる分子が多数報告されている。Rhoなどの低分子量Gタンパク質も注目される分子の一つであるが、そのシグナル経路や役割については、いまだ不明な点が多いのが現状である。

■方法と結果

破骨細胞分化系におけるWntファミリー分子の発現解析から、成熟破骨細胞がWnt5aを強く分泌することが見出された。また、Wnt5a欠損破骨細胞では骨吸収機能が顕著に抑制され、アクチンリング形成もまた、顕著に低下することが見出された。Wnt5aが結合するRor2受容体は成熟破骨細胞で高発現しており、破骨細胞特異的なRor2欠損マウスを解析した結果、顕著な骨量の増加が見られた(図A)。このマウスでは、破骨細胞の数には変化がなく、有意な骨吸収機能の低下が観察された。また、Ror2欠損破骨細胞でも、アクチンリングが形成できず、骨吸収機能が低いことが確認された(図B, C)。

Wnt5aで破骨細胞を刺激するとRhoとRacの活性化が認められ、Ror2欠損破骨細胞に恒常的活性型のRhoを発現させると骨吸収機能が回復したことから、Wnt5a-Ror2シグナルが、Rhoの活性化を介して骨吸収を促進することが示唆された。

現在、Rhoの下流で活性化されるRhoエフェクターは、13種類見出されており、破骨細胞の分化過程で、Protein kinase N3 (Pkn3) の発現が著明に上昇することが見出された。また、Pkn3欠損マウスでも、Ror2欠損マ

ウスと同様に、骨吸収の低下による骨量の増加を示した。

c-Srcは破骨細胞のアクチンリング形成と骨吸収活性に必須であり、その欠損マウスは重篤な大理石骨病を発症する。また、Srcファミリー分子とPknファミリー分子が結合し機能することも知られていることから、免疫沈降法によるPkn3の結合解析が実施された。その結果、Pkn3は、Ror2シグナル依存的にc-SrcやPyk2と結合すること、また、Ror2およびPkn3欠損破骨細胞では、野生型細胞と比べて、c-Src活性が低下していることも見出された。さらに、Pkn3のプロリンリッチ領域とキナーゼドメインの両方が、破骨細胞の骨吸収機能に必要であることも示された。

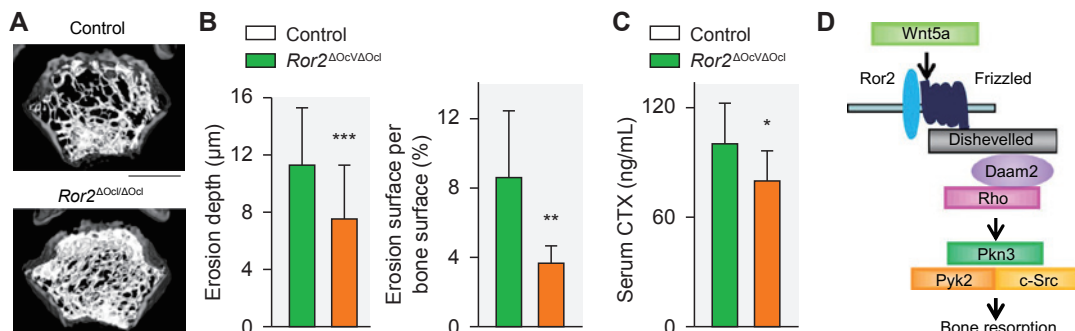
■結論

成熟破骨細胞から分泌されたWnt5aは、Ror2受容体に結合することで細胞骨格の再構成に関わる低分子量GTPase, Rhoを活性化する。そして、Rho下流のエフェクターキナーゼであるPkn3が、アクチンリング形成に必要なチロシンキナーゼc-SrcやPyk2と結合し、活性化させることで骨吸収を促進する(図D)。

■コメント■

破骨細胞の骨吸収において、低分子量GTPaseであるRhoやチロシンキナーゼc-Srcなどの分子が、アクチンリング形成に重要な役割を担うことは以前から知られていたが、それらを俯瞰する分子情報伝達経路の詳細は不明であった。本研究で明らかにされたWnt5a-Ror2シグナルを標的とすることで、骨吸収を制御する骨疾患の新たな治療戦略に繋がることが期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 中島 友紀



【図】A～C: 破骨細胞特異的なRor2欠損マウスの骨解析, D: 破骨細胞における骨吸収を制御するWnt5a-Ror2シグナル経路
骨量の著明な増加は、破骨細胞の骨吸収機能の低下に起因する。

Keywords 骨吸収, アクチンリング, Wnt5a-Ror2 シグナル, 低分子 G タンパク質

[本文目次](#)

皮質骨化は局所のSOCS3を必要とし，IL-6を介したアンドロゲンの活性により促進される

Bone corticalization requires local SOCS3 activity and is promoted by androgen action via interleukin-6

Cho D-C, Brennan HJ, Johnson RW, Poulton IJ, Gooi JH, Tonkin BA, McGregor NE, Walker EC, Handelsman DJ, Martin TJ, and Sims NA

Nature Communications 8 : 806, 2017

© The Author(s) 2017

背景

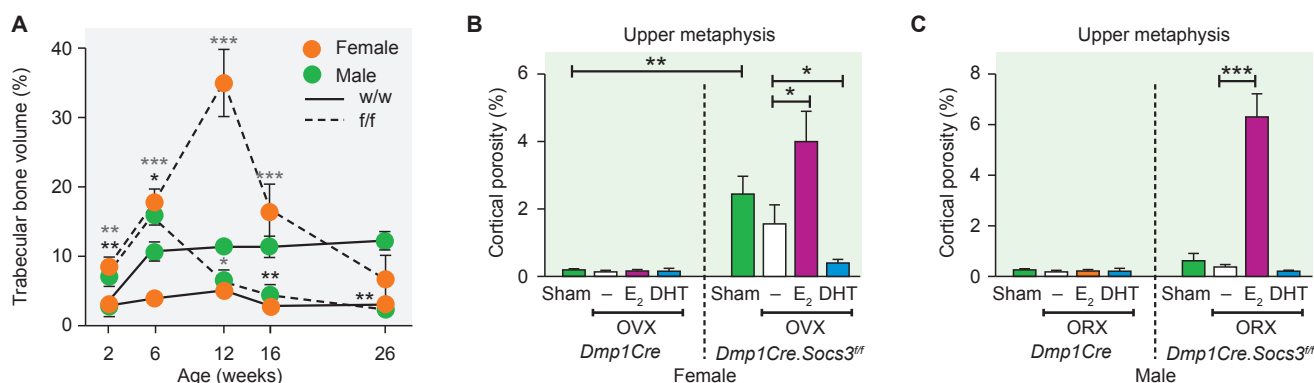
これまで骨粗鬆症の治療を始めとする骨折リスクの改善を目的とした臨床研究などが行われてきたが，骨強度に深く関わる皮質骨の形成に関係する因子やメカニズムについては明らかにされていなかった。

方法と結果

著者らは後期骨芽細胞と骨細胞特異的にSOCS3を欠損させた*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスとコントロールの*Dmp1-Cre*マウスの2, 6, 12, 16, 26週齢における μ CT解析を行った(図A)。6週齢までは，雌雄ともに*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスの方がコントロールマウスよりも海綿骨量が有意に高かったが，12週齢からオスとメスの表現型に差が生じた。すなわち，オスでは12週齢以降，海綿骨量が急激に低下し，コントロールマウスよりも低値を示した一方，メスでは12週齢以降もコントロールマウスと比較して高い海綿骨量を示し，16週齢まで継続したが，26週齢では，海綿骨がコントロールと同程度まで減少し，さらに皮質骨多孔化がみられた。骨形態計測解析から，6週齢の*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスでは雌雄ともに骨芽細胞面や類骨面，骨形成が上昇していたが，破骨細胞面には変化が見られなかった。さらにカルセインラベリング像から二次海綿骨領域では線維性骨形成が確認された。一方，オスで海綿骨量低下，メスで海綿骨量上昇が観察された

12週齢では，骨芽細胞面や類骨面の上昇に加えてオスでのみ破骨細胞面の上昇も確認された。26週齢では，血清マーカーの解析から，雌雄の*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスとも骨形成と骨吸収がともに上昇していた。また， μ CT解析で皮質骨化の低下が確認されたことから三点曲げ試験を行ったところ，メス*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウス由来大腿骨の骨強度の低下が観察された。

次に，雌雄の*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウス，*Dmp1-Cre*コントロールマウスで性腺摘出術を施し，更にこれらのマウスに対し，ジヒドロテストステロン（以下DHT），もしくはエストラジオール（以下E₂）を含むシリコンインプラントを皮下に挿入した。メスマウスでは，コントロールと比べ*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスで皮質骨厚が上昇していたが，その皮質骨は多孔性が著しく上昇していた(図B)。これらのマウスに対する卵巣摘出は皮質骨化を改善した一方，この現象はE₂処置で阻害され皮質骨多孔性が維持された。卵巣摘出*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスに対するDHT処置群では，皮質骨厚が上昇したまま皮質骨多孔性が改善された(図B)。他方，オスマウスでは，メスと同様に*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスで皮質骨厚が上昇していたが，皮質骨に多孔性は観察されなかった(図C)。精巣摘出を行うと，海綿骨量はコントロールマウスでも*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスでも低下し，DHT処置によって骨量



【図】 *Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスにおいてエストロゲンは皮質骨化遅延を誘導する一方，アンドロゲンはIL-6を介して皮質骨化を促進する (A) μ CT解析による雌雄の*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスと*Dmp1-Cre*コントロールにおける各週齢での海綿骨量. (B, C) 6週齢メス(B)とオス(C)の*Dmp1-Cre Socs3^{f/f}*マウスと*Dmp1-Cre*コントロールに性腺摘出を行い，E₂，もしくはDHT処置6週間後における骨幹端皮質骨での多孔性. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001.

低下が抑制されたが、E₂処置はメス *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスと同程度の非常に高い皮質骨多孔性を誘導したことから (図C), エストラジオールがSOCS3 依存的メカニズムを介して皮質骨化を抑制している可能性が示唆された。さらに著者らは骨幹部に近い骨幹端下部ではより成熟した皮質骨が観察できると考え、それぞれのマウスでの皮質骨多孔性を調べたところ、雌雄どちらの *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスでも多孔化が促進されていた。また、精巣摘出 *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスに対するE₂処置によって、より高い皮質骨多孔性が促進されたことから、皮質骨構造が確立された後でも皮質骨化のプロセスが継続している可能性が示唆された。カルセインラベリングによる解析から、E₂処置は性腺摘出 *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスでの線維性骨形成を促進する一方、DHT処置は *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスでの無秩序な骨形成を改善し、骨内膜面を平滑化することも示された。

これまで、様々な組織・細胞特異的SOCS3欠損マウスの表現型にIL-6の過剰な活性化が関わることが知られていることから、*Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* と *Il6^{-/-}* マウスを掛け合わせ、皮質骨化とIL-6、SOCS3の関係性を調べた。IL-6を欠損させても、雌雄の *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスにおける皮質化の異常を回復させることはなかったが、逆にオス *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl} Il6^{-/-}* マウスでの皮質骨多孔性はメス *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスと有意差がみられなくなる程度にまで上昇した。二次海綿骨領域の皮質骨でのカルセイン標識は、より皮質骨内側面で顕著に増加しており、さらに骨外膜端まで伸長していたことから、海綿骨の皮質骨化が不完全であることが示された (図D)。この結果はオス *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* マウスでのアンドロゲン依存的な皮質骨化遅延の回復が、少なくとも部分的にはIL-6依存的なメカニズムによって引き起こされていることが示唆された。

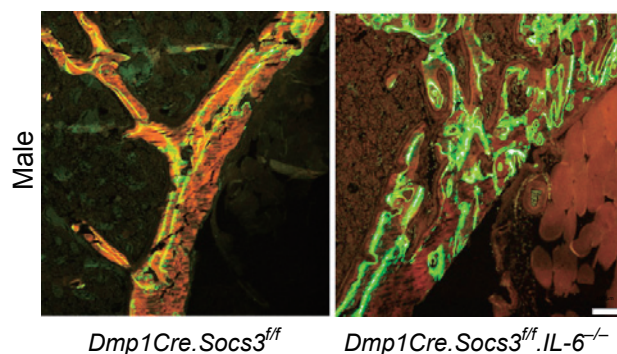
■結論

成熟骨芽細胞・骨細胞でのSOCS3依存的なサイトカインシグナルは、成長期における骨量を決定し、成熟期においては皮質骨化に必要な海綿骨の癒合を促進することが示された。

■コメント■

本研究により、骨強度に深く関連するにもかかわらずほとんど不明であった皮質骨化に必要な因子やメカニズムが明らかにされた。今後、骨折リスクを改善するための治療法として、海綿骨量だけでなく皮質骨化にも着目した治療法の開発が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 土井 健太郎, 林 幹人



【図】(D) オス *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl}* と *Dmp1-Cre Socs3^{fl/fl} Il6^{-/-}* マウス脛骨骨幹端皮質骨におけるカルセイン標識。スケールバーは100 μ m.

抗スクレロスチン抗体反復投与後の骨形成効果の減弱にはWntアンタゴニストの増加が関連している

Dampening of the bone formation response following repeat dosing with sclerostin antibody in mice is associated with up-regulation of Wnt antagonists

Holdsworth G, Greenslade K, Jose J, Stencel Z, Kirby H, Moore A, Ke HZ, and Robinson MK

Bone 107 : 93-103, 2018

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc.

背景

これまでの動物実験や臨床研究において、抗スクレロスチン抗体による骨形成促進と骨吸収抑制を介した骨量、骨密度、骨強度の増加が認められている。これらの研究では抗スクレロスチン抗体を反復投与することで、骨密度は上昇するものの骨形成マーカー増加の程度が徐々に減弱することが示されている。

方法

この抗スクレロスチン抗体反復投与後の骨形成反応の減衰がWntシグナルのアンタゴニストの分泌増加によるものであるかを確認するために、マウスにて抗スクレロスチン反復投与後の骨形成マーカー P1NP の反応が単回投与と比較し減衰することを認めたうえで、それぞれの群での Wnt アンタゴニスト mRNA の変化を検討した。

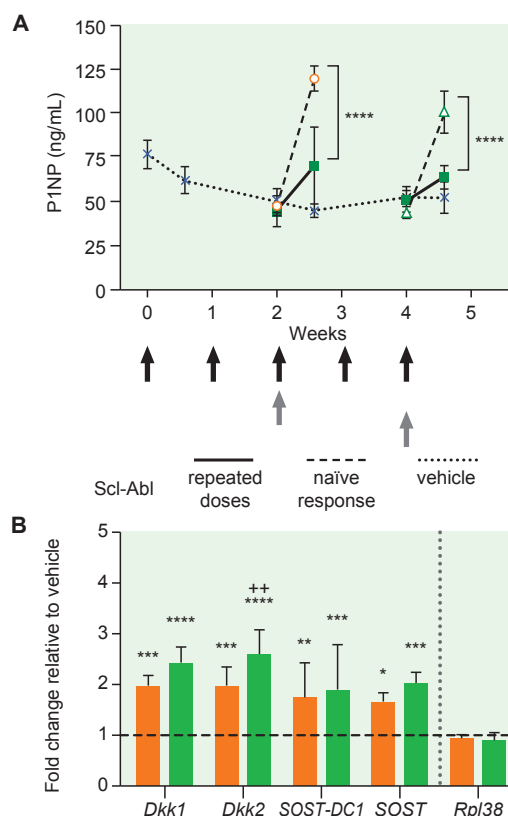
結果

マウスにおいて血清 P1NP の増加率が抗スクレロスチン抗体の反復投与により減衰することを確認した。この減衰は骨形成マーカーの血中濃度動態の変化や、製剤蓄積の影響ではなかった (図 A)。

単回投与群と6回反復投与群、コントロール群とでマウス大腿骨における Wnt アンタゴニスト mRNA の発現を比較した。コントロール群と比較して単回投与群において *SOST*, *SOST-DC1*, *DKK1*, *DKK2*, *SFRP1*, *SFRP2*, *FRZB*, *SFRP4*, *WIF1* の発現が上昇した。6回反復投与群ではこれらの Wnt アンタゴニストの増加は *SFRP1* 以外では単回投与群と同様もしくはさらに上昇していた (図 B)。最終投与から4週間あけて再投与したところ、P1NP の反応は初回投与時と同様なレベルに回復し、骨密度の増加も認めた。

考察／結論

抗スクレロスチン抗体反復投与直後に認められる骨形成反応の低下は、生理的なフィードバック機構による Wnt アンタゴニスト上昇によるものと考えられる。しかし投与間隔を4週間あけることで抗スクレロスチン抗体による骨形成反応は維持できる。



【図】抗スクレロスチン抗体単回投与と反復投与時の骨形成マーカーと Wnt シグナルアンタゴニストの反応

A: 8~10週齢のマウスに抗スクレロスチン抗体 (Scl-Abl) を週1回反復投与 (黒矢印) した群と1回のみ投与した群 (灰色矢印) とで、2, 4週目の投与4日後の骨形成マーカー (P1NP) の増加を比較したところ単回投与群 (破線) と比較し反復投与群 (実線) では骨形成マーカーの上昇率があきらかに減弱していた。

B: 同様に8~10週齢のマウスに抗スクレロスチン抗体週1回反復投与を6週間行った群 (■) と6週目に1回のみ投与した群 (□) とで各種 Wnt アンタゴニストの mRNA の変化を比較したところ反復投与後での *Dkk2* の有意な増加を認め、それ以外の mRNA も増加傾向を示した。

コメント

これまでにも報告されている、抗スクレロスチン抗体を反復投与した際の骨形成マーカー上昇が減弱するメカニズムが、Wnt アンタゴニストの増加によるものである可能性を示した報告である。またマウスの実験だが、投与間隔を4週間あけると反応の減弱が認められなくなことを示し、骨粗鬆症に対する抗スクレロスチン抗体

(ロモソズマブ) の月 1 回投与の正当性を裏付けた。

個人的には、Wnt シグナルを介した骨芽細胞の骨形成刺激において、骨芽細胞側にも反応の限度があると思われ、抗スクレロシン抗体の投与間隔を短くした際の骨形成マーカー上昇の減弱は、その限度を見ているに過ぎないと考えている。実際、本検討での抗スクレロシン抗体投与後の Wnt アゴニストの上昇はあまり顕著ではなく、その寄与はあまり大きくないのではないかと考える。より厳密に確認したいのであれば、抗スクレロシン抗体投与後の Wnt アンタゴニスト上昇の影響を siRNA の全身投与などで拮抗したらどのように影響するかを検討してみると良いかもしれない。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

腸内細菌叢依存的 Cyp27b1 の誘導が大腸の炎症と関連する：大腸炎症制御における局所産生 1,25-水酸化ビタミン D₃ の関与

Microbiota-dependent induction of colonic Cyp27b1 is associated with colonic inflammation: implications of locally produced 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in inflammatory regulation in the colon

Du J, Wei X, Ge X, Chen Y, and Li YC

Endocrinology 158 : 4064-4075, 2017

© 2017 Endocrine Society

背景

小腸や大腸にはビタミン D 受容体 (VDR) が高発現し、腸管上皮細胞における VDR を介したシグナル伝達は、腸管バリアを強化し腸炎を抑制すると考えられている。これまでの検討から、ヒトやマウスでは、腸管炎症に伴って大腸の VDR 発現が低下することが報告されている。Cyp27b1 は活性型ビタミン D₃ である 1,25-水酸化ビタミン D₃ [1,25(OH)₂D₃] 産生の最終段階を媒介する酵素である。腎臓における Cyp27b1 活性が血中 1,25(OH)₂D₃ 濃度と関連する一方、腎臓以外の組織に発現する Cyp27b1 による局所的な 1,25(OH)₂D₃ 産生機構が存在することが知られている。しかし、腸管炎症時の腸管上皮の Cyp27b1 発現の変化はこれまで検討されていなかった。

方法と結果

1) 対象と方法

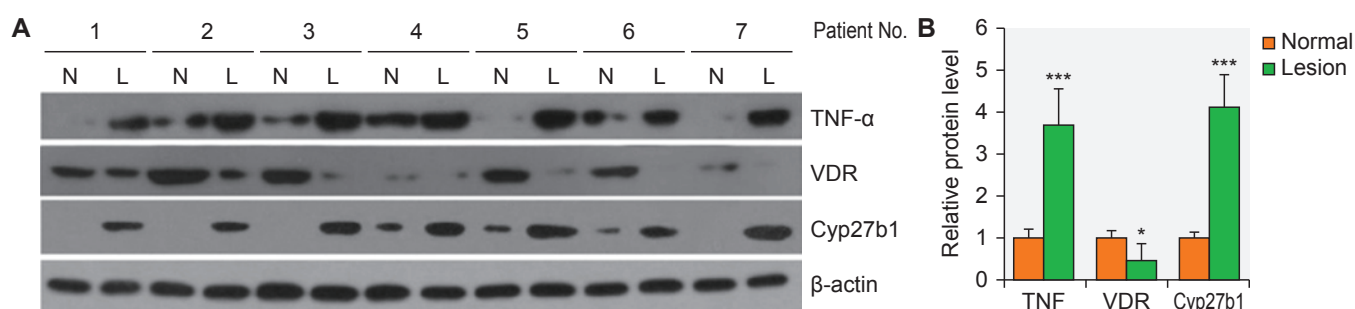
活動性の潰瘍性大腸炎を有する患者の大腸生検組織と、2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発

腸炎モデルマウスの大腸組織を対象として、VDR や Cyp27b1 の発現を検討した。マウスでは、抗生剤による腸内細菌叢の除去が、腸管炎症時の Cyp27b1 発現に与える影響についても検討した。さらに、ヒト結腸腺癌細胞株である HCT116 を用いて、リポ多糖 (LPS) や TNF- α を投与した際の VDR および Cyp27b1 の発現変化について検討した。

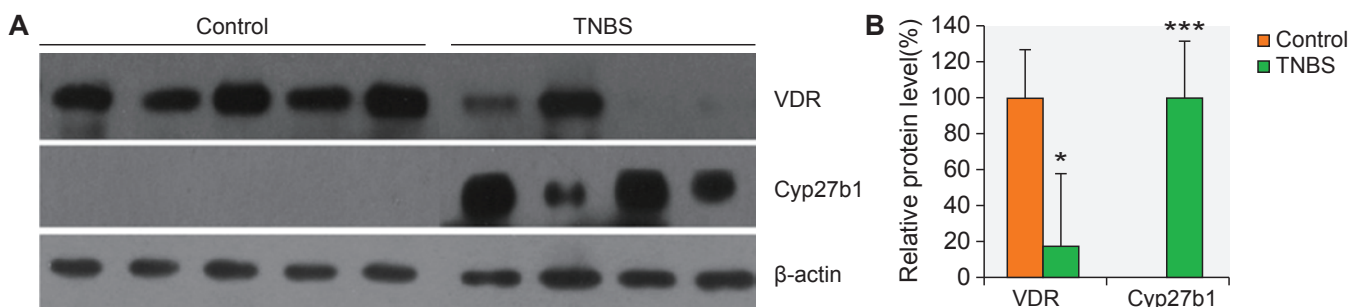
2) 結果

①潰瘍性大腸炎の患者の大腸組織では、炎症部位において正常部位と比較して VDR の発現低下と、TNF- α 、Cyp27b1 の発現上昇が認められた (図1 A, B)。大腸組織の免疫染色の結果から、TNF- α は粘膜固有層に浸潤した白血球に由来し、Cyp27b1 は上皮細胞に由来することが示された。

②TNBS 誘発腸炎モデルマウスの大腸では、腸管上皮の VDR の発現低下と Cyp27b1 の発現上昇が認められた (図2 A, B)。一方、抗生剤により腸内細菌叢を除去



【図1】潰瘍性大腸炎の患者の大腸生検組織を用いたウェスタンブロット解析では、炎症部位(L)において正常部位(N)と比較して VDR の発現が低下し、TNF- α 、Cyp27b1 の発現が上昇していた。



【図2】TNBS 誘発腸炎モデルマウスの大腸を用いたウェスタンブロット解析では、腸管上皮の VDR の発現低下と、Cyp27b1 の発現上昇が認められた。

Keywords ビタミン D 受容体 (VDR), 1 α -水酸化酵素 (Cyp27b1), 腸内細菌叢

[本文目次](#)

したマウスでは、TNBS投与後もVDRやCyp27b1の発現量は変化しなかった。この腸内細菌叢除去マウスにLPSを投与することで、TNBS腸炎に伴うVDRの発現低下、Cyp27b1の発現上昇が再度認められた。

③HCT116細胞に対するLPSおよびTNF- α の投与により、VDRの発現低下と、Cyp27b1の発現上昇が認められた。さらに、その過程にNF- κ B活性化が関与していることが示された。

■結論

本検討では、腸管炎症において腸管上皮のCyp27b1発現が上昇することが示された。さらに、Cyp27b1発現上昇には腸内細菌叢の存在が必要であり、NF- κ B活性化が関与していることが明らかとなった。Cyp27b1による腸管局所的な1,25(OH)₂D₃産生亢進は、腸管炎症時にVDRを介するシグナル伝達を維持することで、腸管炎症を制御していると考えられた。

■コメント■

本検討により、腸管炎症時の腸管上皮におけるCyp27b1発現上昇には、腸管細菌叢やNF- κ B活性化が関与している可能性が示された。その一方で、腸内細菌叢とNF- κ B活性化の関連についてはよく分かっていない。また、VDRを介したシグナル伝達が腸管バリアを強化する機序についても、さらなる検討が必要である。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

プロタンパク転換酵素 furin はオステオカルシンと骨の内分泌器官としての機能を制御する

Proprotein convertase furin regulates osteocalcin and bone endocrine function

Al Rifai O, Chow J, Lacombe J, Julien C, Faubert D, Susan-Resiga D, Essalmani R, Creemers JW, Seidah NG, and Ferron M

The Journal of Clinical Investigation 127 : 4104-4117, 2017

© 2018 American Society for Clinical Investigation

■背景・目的

オステオカルシン (OCN) は骨芽細胞由来のホルモンであり、エネルギー消費やインスリン感受性、分泌、耐糖能を増加させる。他のペプチドホルモン同様、OCN は OCN 前駆体として合成され、プロセッシングと翻訳後修飾を受け成熟すると予測されている。しかし、OCN による代謝制御での OCN 前駆体 (pro-OCN) の成熟の重要性や、プロセッシングに関与するエンドペプチダーゼは未だ不明である。本研究では、プロタンパク転換酵素である furin が OCN 前駆体の成熟に関与する重要な酵素であることを見出した。

■方法・結果

1. OCN プロペプチドには C 末端に Arg-Leu-Arg-Arg (RLRR⁴⁹) のプロタンパク転換酵素 (PC) の認識部である 3 塩基性残基が脊椎動物で広く保存されている。RLRR 配列を ALAA に変異させると、骨芽細胞の培地中に分泌される OCN はプロペプチドのまま保持された。

2. PC の細胞透過性阻害薬 decanoyl-RVKR-chloromethyl ketone (RVKR) は OCN プロペプチドのプロセッシングを阻害したが、非透過性 PC 阻害薬 hexa-D-arginine (D6R) は阻害しなかったことから、骨芽細胞内 PC が pro-OCN のプロセッシングに関与することが示唆された。

3. 骨芽細胞は furin, PC5A, PC7, PACE4 などの PC を発現しているが、furin と PACE4 が骨芽細胞分化に並行してその発現が高まった。pro-OCN 切断能は furin, PC5A, PACE4 で見られたが、細胞内 PC の関与が示唆されるため、細胞内で作用する furin に着目した。furin は短時間で容量依存的に pro-OCN をプロセッシングし、pro-OCN は furin の基質であることが判明した。

4. *Furin*^{-/-} 骨芽細胞では pro-OCN のプロセッシングが抑制され、骨芽細胞での pro-OCN プロセッシングに furin は必要であると考えられた。

5. 免疫染色で furin と pro-OCN とは骨芽細胞で共局在を示した。furin 切断サイト RLRR 配列の ALAA に変異させると、細胞内 pro-OCN は増加し、細胞外へ pro-

OCN の状態で分泌された。これらの結果より furin は pro-OCN のプロセッシングを担う重要な PC であり、また pro-OCN はプロセッシングを受けなくても細胞外に分泌されることが示された。

6. pro-OCN の γ -カルボキシル化と furin によるプロセッシングは連動することが示唆されているが、この二つの過程が相互に依存的であるかを γ -カルボキシル化をワーファリンで阻害することにより検討した結果、ワーファリンは pro-OCN の γ -カルボキシル化を抑制したが、プロセッシングは抑制しなかった。一方、RVKR は pro-OCN プロセッシングを抑制したが γ -カルボキシル化は抑制しなかった。 γ -カルボキシル化の標的アミノ酸残基の変異や、 γ -グルタミルカルボキシラーゼ (*Ggcs*) の欠失でも pro-OCN のプロセッシングは抑制されなかった。したがって pro-OCN のプロセッシングと γ -カルボキシル化は独立したプロセスであることが明らかとなった。

7. furin を骨芽細胞特異的に欠損するマウス *Furin*^{fl/fl} OCN-Cre mice (*Furin*^{osb-/-}) の骨や血清中には pro-OCN しか存在しなかったが、pro-OCN の γ -カルボキシル化に影響はなかった。コントロールマウスと比較して骨に含まれる全 OCN 量は *Furin*^{osb-/-} マウスで減少していなかったが、血清中全 OCN や低カルボキシル化 OCN (uc-OCN) はコントロールマウスの半分に減少していた。

8. 骨に存在するカルボキシル化 OCN (Gla-OCN) は、破骨細胞による骨吸収時に脱カルボキシル化され活性型である uc-OCN に変換される。破骨細胞をコントロールマウスと *Furin*^{osb-/-} マウス頭蓋骨上で培養すると、コントロールの頭蓋骨からは uc-OCN が分泌されたが、*Furin*^{osb-/-} マウス頭蓋骨からは uc-OCN は分泌されなかった。

9. 骨吸収過程での pH 低下が uc-OCN 転換に関与するが、コントロールマウスの骨の OCN は pH4.3 で効率よく脱カルボキシル化されるのに対して、*Furin*^{osb-/-} マウス骨の pro-OCN は脱カルボキシル化されなかった。*Furin*^{osb-/-} マウスでは、骨芽細胞は γ -カルボキシル化 pro-OCN を骨に貯蔵するが、pro-OCN は骨吸収に

Keywords furin, オステオカルシン, 骨芽細胞, プロセッシング, γ -カルボキシル化

[本文目次](#)

伴う脱カルボキシル化が不十分であり、その結果血中 ucOCN が減少すると思われた。

10. *Furin*^{osb-/-}マウスの糖代謝を検討したところ、コントロールに比較し、9週齢*Furin*^{osb-/-}マウスは給餌後の血糖が急激に上昇し、ブドウ糖負荷でも耐糖能の低下が見られた。さらに、給餌後の血中インスリンは*Furin*^{osb-/-}マウスでコントロールに比較し低下した。また、膵臓のインスリン含量も*Furin*^{osb-/-}マウスで減少した。

11. *Furin*^{osb-/-}マウスはコントロールに比較し夜間のO₂消費とCO₂産生が低下し、エネルギー消費が低下した。運動量は*Furin*^{osb-/-}マウスはコントロールと同程度であった。*Furin*^{osb-/-}マウスはエネルギー消費の低下に伴い、脂肪量の増加が見られた。しかし*Furin*^{osb-/-}マウスの自由摂食量は低下し、体重はコントロールと変化なかった。

12. *Ocn*^{-/-}マウスと比較すると、*Furin*^{osb-/-}マウスは耐糖能低下やインスリン抵抗性等の代謝の表現系の発生は遅れるか軽かった。摂食量低下がその原因の可能性があるので、コントロールマウスと*Furin*^{osb-/-}マウスにペアフィードにより同カロリーを摂取させたその結果、*Furin*^{osb-/-}マウスはコントロールマウスよりも体重増加を示し、全体脂肪量は増加した。さらにコントロールマウスに比べ*Furin*^{osb-/-}マウスは食後血糖値は高く、耐糖能の低下とインスリン抵抗性を示した(図)。

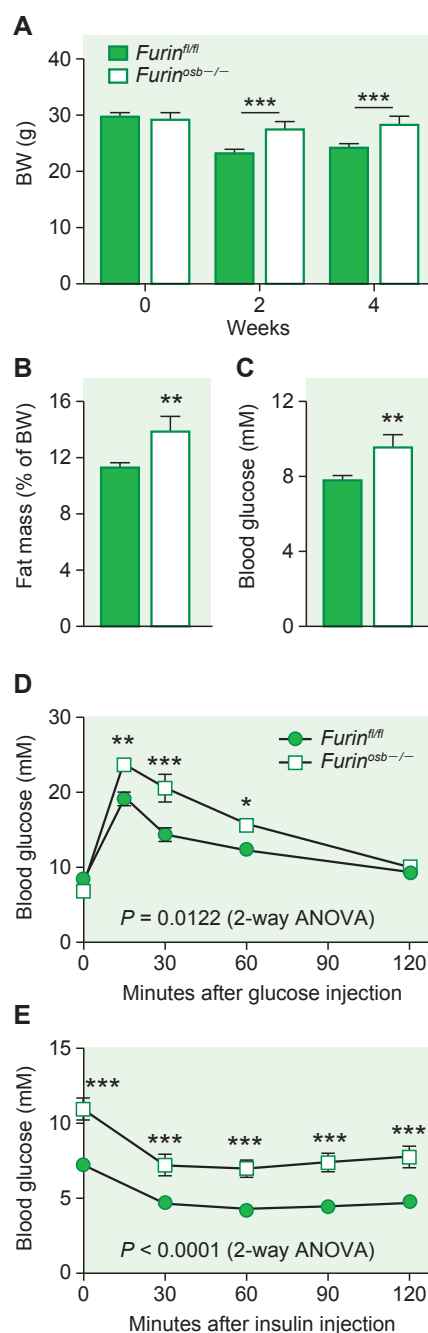
■結論

pro-OCNを骨芽細胞でプロセッシングし、内分泌作用を有するOCNへと転換する重要なエンドペプチダーゼとしてfurinを同定した。またfurinは骨によるエネルギー代謝調節をOCN依存的、非依存的に調節する可能性が考えられた。

■コメント■

OCNの活性化機構について詳細を明らかにしたテクニカルな論文である。OCNの内分泌代謝機能については、筆者らのグループが中心となって研究が進められ、その重要性が明らかにされつつある。骨でfurinを活性化する方法を開発できれば、メタボリックシンドロームの新規治療法に繋がる可能性がある。

徳島大学口腔顎顔面矯正学 日浅 雅博



【図】 ペアフィードを行なった4ヵ月齢*Furin*^{fl/fl}マウスと*Furin*^{osb-/-}マウスの代謝の表現系

(A) ペアフィード前(0週)とペアフィード2, 4週後の体重。(B) ペアフィード4週後の全体重に対する脂肪重量の割合。(C) ペアフィード3週後の給餌後血糖値。(D) ペアフィード4週後の糖負荷試験。*Furin*^{osb-/-}マウスで急激な血糖値上昇が見られる。(E) ペアフィード4週後のインスリン抵抗性試験。*Furin*^{osb-/-}マウスではインスリン投与に対する血糖値低下に抵抗性を示す。

オステオカルシンによる認知機能制御は Gpr158 を介する

Gpr158 mediates osteocalcin's regulation of cognition

Khirmian L, Obri A, Ramos-Brossier M, Rousseaud A, Moriceau S, Nicot A-S, Mera P, Kosmidis S, Karnavas T, Saudou F, Gao X-B, Oury F, Kandel E, and Karsenty G

The Journal of Experimental Medicine 214 : 2859-2873, 2017. DOI: 10.1084/jem.20171320.

© 2017 Khirmian et al. Originally published in *The Journal of Experimental Medicine*.

背景

著者らはこれまでに、骨基質タンパク質であるオステオカルシン (OCN) が糖代謝、性機能、運動機能、そして脳の発生や機能に関与することを明らかにしてきた (Ferron, *Cell*, 2010; Oury, *Cell*, 2011; Oury, *Cell*, 2013; Mera, *Cell Metab.*, 2016)。血清中の OCN の濃度は加齢に伴い低下することが知られている。このことから、加齢に伴う認知症などの発症に OCN の減少が関与すると考えた。また、若齢マウスの血清を老齢マウスに投与することで認知機能が改善するという報告から、OCN の投与により認知機能が改善すると考えた。

方法と結果

著者らは脳機能を向上させる血清成分が OCN であることを示すために、野生型マウスと OCN 欠損マウスから採取した血清を老齢マウスに投与し、それらのマウスの脳機能を行動実験によって評価した。マウスの記憶機能は加齢に伴い低下したが、若齢の野生型マウスの血清投与により改善した。一方、若齢の OCN 欠損マウスの血清にはそのような改善作用は見られなかった。OCN そのものを老齢マウスに投与した場合も記憶機能の向上を認めた。また、同様の実験から OCN の抗不安作用も見出された (図)。

脳における OCN の受容体は不明であった。著者らは G タンパク質共役受容体 (GPCR) に属する Gpr158 が記憶を司る海馬の CA3 領域をはじめとした脳組織で高発現していることに注目した。さらに、Gpr158 は脳の中でもグリア細胞ではなく錐体細胞が発現することが分かっ

た。Gpr158 は OCN と結合し、Gq サブユニットを介したシグナルを伝達しうることが見出された。

Camk2a プロモーターを用いて、海馬において Gpr158 を欠損するコンディショナルノックアウトマウスを作成し、脳における Gpr158 の作用を解析した。これらのマウスでは記憶機能が低下し、OCN を投与しても記憶機能の向上は見られなかった (図)。電気生理学的解析により、海馬の CA3 領域の錐体細胞において、OCN は Gpr158 を介して活動電位を誘発することが示された (図)。

脳由来神経栄養因子 BDNF は神経細胞の生存、増殖、機能に重要なサイトカインである。OCN 刺激が BDNF に影響しうかを検討し、軸索中の BDNF の輸送を促進することを見出した。Gpr158 欠損マウスの脳組織においては *Bdnf* 発現が低下しており、オステオカルシンは BDNF 発現に関与することが示された。

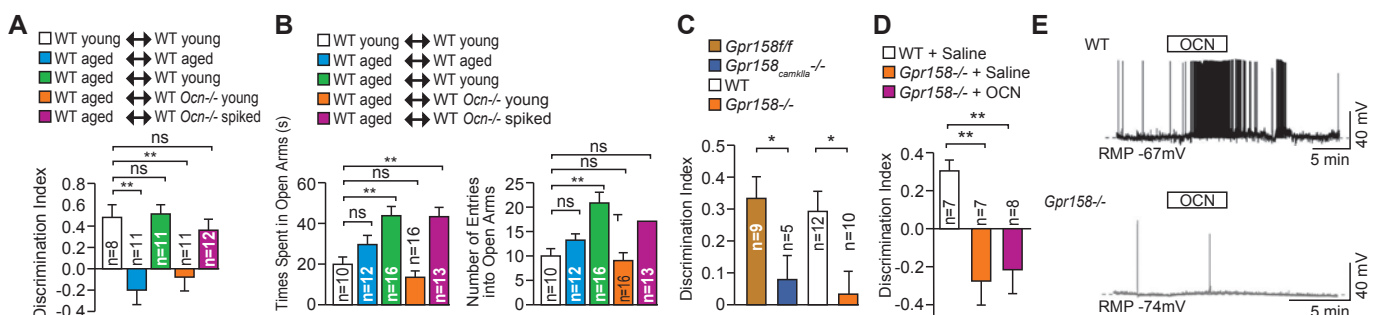
結論

オステオカルシンは海馬の神経細胞が発現する Gpr158 を介して記憶機能と不安を制御する。この制御には BDNF が関与する可能性がある。

コメント

運動によって血清中のオステオカルシンが上昇することが著者らによって報告されている (Mera, *Cell Metab.*, 2016)。運動によるオステオカルシンの増加が脳機能の向上に有効であるかが興味深く、今後の研究のさらなる進展が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 小野 岳人



【図】 A: 新奇物体認識試験。加齢に伴い記憶力が低下し discrimination index は低下したが、若齢の野生型マウスの血清を投与することで若齢マウスと同等の記憶機能が発揮された。一方、OCN 欠損マウス由来の血清ではそのような効果は見られなかった。OCN 欠損マウスに OCN を投与した上で血清を採取、投与した場合は記憶機能の向上効果が見られた。B: 高架式十字迷路試験。若齢の野生型マウスの血清を投与することで不安様行動の低下が見られた。一方、OCN 欠損マウス由来の血清ではそのような効果は見られなかった。OCN 欠損マウスに OCN を投与した上で血清を採取、投与した場合は抗不安作用が見られた。C: 新奇物体認識試験。海馬において Gpr158 を欠損するマウスでは全身で Gpr158 を欠損するマウスと同様に記憶機能の低下が認められた。D: 全身で Gpr158 を欠損するマウスに対して OCN を投与しても記憶機能の増加は見られなかった。E: Gpr158 を欠損する海馬の神経細胞ではオステオカルシンによる活動電位の誘発が消失した。

α-KlothoはFGF23シグナル伝達のための非酵素的足場分子である

α-Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling

Chen Gx, Liu Y, Goetz R, Fu L, Jayaraman S, Hu M-C, Moe OW, Liang G, Li X, and Mohammadi M.

Nature 553 : 461-466, 2017

© 2018 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

背景

α-Klothoは抗老化因子として同定された分子である。その後、α-Klothoは線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor ; FGFR) 1cと複合体を形成することで、生体のリンおよびビタミンD代謝調節に中心的な役割を果たすホルモンである線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor ; FGF) 23の受容体として作用することが明らかとなった。一方、蛋白分解酵素による切断により可溶性 α-Klothoが産生される (図1)。可溶性 α-Klothoは、そのグリコシダーゼ活性を介して多様な作用を発揮することが報告されている。今回筆者らは、可溶性 α-Klotho、FGFR1cの細胞外領域、およびFGF23を用いて、これらの複合体の結晶構造解析の結果を報告した。

結果

可溶性α-KlothoはFGF23の共受容体として作用する

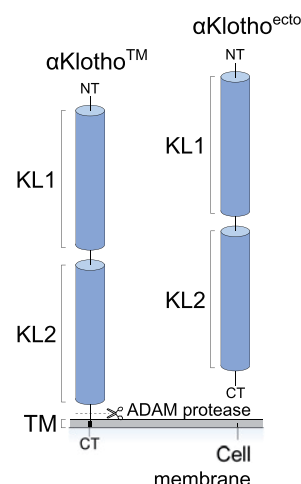
HEK293細胞にFGF23とともに可溶性 α-Klothoを追加すると、ERKのリン酸化が惹起された。さらに、野生型マウスに可溶性 α-Klothoを投与すると、血清リン濃度の低下、尿中リン排泄の亢進、腎臓における *Egr1* の発現亢進が認められた。

α-Klothoはグリコシダーゼ活性を有さない

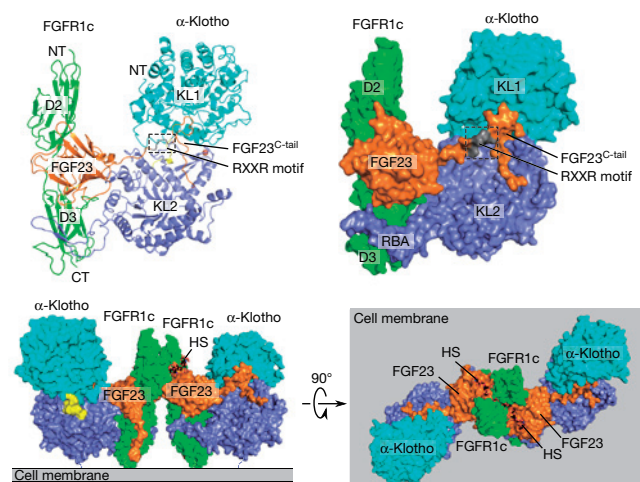
結晶構造解析から、グリコシダーゼ活性を有する類似蛋白とは、触媒ポケットの構造が異なることが明らかとなった。実際、可溶性 α-Klothoはグリコシダーゼ活性を示さないことも示された。

FGFR1cとα-Klothoの結合

結晶構造解析により、α-Klothoには受容体結合アーム (receptor binding arm; RBA) が存在し、FGFR1cのD3領域と水素結合により結合していることが明らかとなった (図2)。同時にα-Klothoは、FGF23のC端と結合することでFGF23とFGFR1cを近接させ、シグナル伝達を可能としていた (図2)。α-KlothoのRBAの欠損、あるいはRBAを形成するアミノ酸の置換により両者が結合できなくなることが、サイズ排除クロマトグラフィー-多角度光散乱検出 (SEC-MALS) 解析により示



【図1】膜型および可溶性α-Klothoの構造



【図2】α-Klotho-FGFR1c-FGF23複合体の結晶構造

された。さらにこれらのRBAの変化により、FGF23シグナルが入らなくなることが、リン酸化ERKのウェスタンブロットティングで確認された。

ヘパラン硫酸がFGFR1cの二量体化に必須である

SEC-MALS解析、およびリン酸化ERKのウェスタンブロットティングにより、FGF23のシグナル伝達において、ヘパラン硫酸がFGFR1cの二量体化に必須であることを示した (図2)。さらに、FGF23あるいはFGFR1cの

ヘパラン硫酸結合部位 (heparan sulfate binding site ; HBS) を欠損させると, FGFR1cの二量体化およびERKのリン酸化が惹起されなくなった。

■結語

α -Klothoはグリコシダーゼ活性を示さず, FGF23のシグナル伝達のための足場分子として作用する。

■コメント■

Extended Dataでは, アミノ酸配列からの構造予測とRBAを欠失させた*in vitro*での実験結果などから, β -Klothoが同様にFGF19およびFGF21シグナル伝達の足場分子であることが提唱されている。実際, *Nature*の同号誌で, β -Klothoの結晶構造解析の結果も報告されている。これらの報告により, α -Klothoと β -Klothoが同様の機序により, endocrine FGFsの作用発現に必要であることが明らかとなった。一方, 可溶性 α -KlothoがFGF23のシグナルを伝達できるとすると, FGF23作用の組織特異性が説明できなくなる。本論文では, この点については言及されていない。可溶性 α -Klothoの機能については, さらに検討が必要である。

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 高土 祐一

細胞老化を標的とすることによりマウスの加齢性骨量減少を予防できる

Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice

Farr JN, Xu M, Weivoda MM, Monroe DG, Fraser DG, Onken JL, Negley BA, Sfeir JG, Ogradnik MB, Hachfeld CM, LeBrasseur NK, Drake MT, Pignolo RJ, Pirtskhalava T, Tchkonina T, Oursler MJ, Kirkland JL, and Khosla S

Nature Medicine 1072-1079, 2017

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

■背景・目的

老化した細胞が組織内に留まると、炎症性サイトカイン、増殖因子、マトリックスメタプロテアーゼなど種々の生理活性因子を分泌するSASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象が誘導される。SASPはパラクライン的に周囲組織に慢性炎症やがん化を引き起こすのみならず、個体老化との関連も推察されている。本研究では、マウス遺伝学および薬理学を用いた多角的アプローチにより、加齢性骨量減少における細胞老化とSASPの役割について検討を行った。

■結果

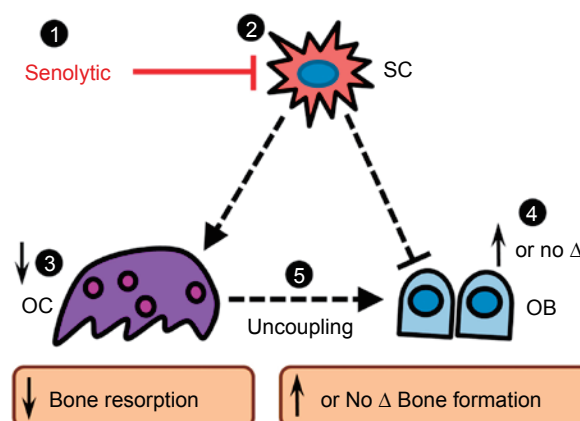
1. 薬剤 (AP20187) 投与により老化細胞特異的にCaspase8を誘導し死滅させることが可能なINK-ATTACマウスを用いて実験を行った。20ヵ月齢マウスにAP20187を投与すると、骨組織における老化細胞のマーカー $p16^{Ink4a}$ 陽性細胞が、コントロールマウスに比較して約60%減少した。

2. AP20187投与マウスの脊椎および大腿骨における海綿骨量、皮質骨の厚みおよび骨強度は、コントロールマウスに比較して有意に増加していた。一方、12ヵ月齢マウスにAP20187を投与しても骨量の増加は認められなかった。

3. 骨形態計測によりAP20187投与マウスではコントロールマウスに比較してTRAP染色陽性の破骨細胞数が減少し、一方、骨芽細胞数および骨形成速度が増加していることが明らかとなった。

4. 老化細胞のみを選択的に死滅させる2つの薬剤 (DasatinibとQuercetin, 以下D+Q) を併用することにより、薬理的に老化細胞の除去を行った。その結果、20ヵ月齢マウスへのD+Qの投与は、脊椎および大腿骨における海綿骨量、皮質骨の厚みおよび骨強度を有意に増加させた。また、INK-ATTACマウスと同様に破骨細胞数が減少する一方で、骨芽細胞数の増加および骨形成速度の増加が観察された。

5. ヒト脂肪組織より採取した間葉系細胞 (コントロール細胞)、ならびにこの細胞に10Gyの放射線を照射さ



【図】本研究により明らかとなった、老化細胞を標的とした骨量増加のメカニズム
①老化細胞を標的とした治療法により②老化細胞を減少させると、③破骨細胞分化の抑制による骨吸収の低下と④骨芽細胞数の増加を引き起こし、⑤骨形成が優位となり、加齢による骨量低下を回復させることが可能となる

せた細胞を老化細胞とし、それぞれの細胞から培養上清を採取した。マウス骨髄細胞をこれらの細胞上清で前処理した後に破骨細胞分化誘導実験を行った結果、老化細胞の培養上清はコントロール細胞に比較して破骨細胞分化を顕著に促進した。

6. フローサイトメトリー解析の結果、老化細胞の培養上清は破骨細胞前駆細胞であるCD115(+)RANK(-)単球の数を増加させた。

7. 老化細胞の培養上清による破骨細胞分化促進作用は、JAK1/2シグナル阻害薬により抑制された。

8. 22ヵ月齢マウスにJAK1/2シグナル阻害薬を2ヵ月間投与すると、コントロールマウスに比較して破骨細胞数が減少し、脊椎および大腿骨における海綿骨量、皮質骨の厚みおよび骨強度の有意な増加が観察された。しかし、2ヵ月齢マウスにおいては、JAK1/2シグナル阻害薬による骨量増加作用は認められなかった。

■結論

老化細胞は破骨細胞分化の促進ならびに骨芽細胞数の低下を介して加齢による骨量減少を促進すること、さらに高齢マウスにおける老化細胞の除去は骨量の回復に有効であることが明らかとなった。

■コメント■

骨粗鬆症をSASPにより惹起する慢性炎症疾患の一つとして捉え、老化細胞を除去することが骨粗鬆症治療に有効である可能性を示した興味深い論文である。既存の薬剤のように破骨細胞ならびに骨芽細胞をターゲットとするのではなく、老化細胞を治療標的とする斬新な切り口であり、さらなる展開が期待される。今後は、骨量回復に重要な老化細胞の細胞種やJAK1/2の上流シグナルを明らかにし、老化細胞による骨量低下のメカニズムをさらに詳細に解明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

骨芽細胞は遠く離れた肺がんで SiglecF^{high} 好中球を送り込み、その増大を促進する

Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting SiglecF^{high} neutrophils

Engblom C, Pfirschke C, Zilionis R, Da Silva Martins J, Bos SA, Courties G, Rickelt S, Severe N, Baryawno N, Faget J, Savova V, Zemmour D, Kline J, Siwicki M, Garriss C, Pucci F, Liao H-W, Lin YJ, Newton A, Yaghi OK, Iwamoto Y, Tricot B, Wojtkiewicz GR, Nahrendorf M, Cortez-Retamozo V, Meylan E, Hynes RO, Demay M, Klein A, Bredella MA, Scadden DT, Weissleder R, and Pittet MJ

Science 358, 2017

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

背景・目的

ミエロイド細胞は腫瘍のストローマに集積し、その進展を制御する。腫瘍に浸潤するミエロイド細胞は離れた組織で絶えず産生されており、血中を循環するミエロイド細胞、例えば好中球の増加はがん患者の予後の悪化につながる。本研究では、すべての血液幹細胞と免疫細胞の分化、産生が起きている骨髄において元来存在する骨芽細胞がミエロイド細胞産生に及ぼす影響、産生されたミエロイド細胞と肺がんの増大との関係、ならびに肺がんが骨に与える影響について検討した。

方法・結果

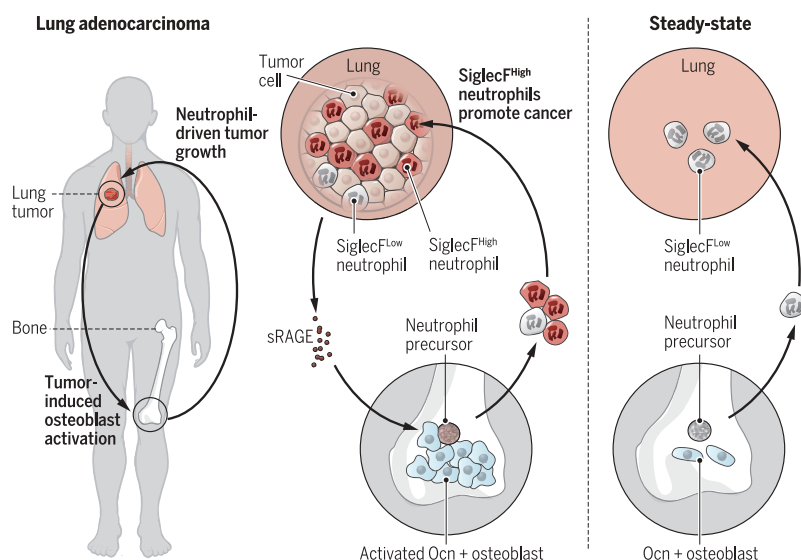
1. 肺がんが骨環境を変化させるかを検討するために、骨形成が盛んな部位のミネラルに選択的に沈着する蛍光性ビスホスホネート誘導体 OsteoSense-750EX を用い、ヒトと類似の増殖を示すアデノウイルス誘発性 KP 肺がんおよび Lewis 肺がん移植マウスを蛍光断層撮影により検討した。その結果、肺がんは骨に転移することなしに骨形成を促進することが示された。

2. 骨転移の無い非小細胞性肺がん患者においても胸部脊椎海綿骨骨密度の増加を認めた。

3. 組織学的検索により KP 肺がん担がんマウスの骨では骨芽細胞活性の亢進が見られた。一方、破骨細胞活性には明らかな変化は見られなかった。

4. オステオカルシン (Ocn) 陽性骨芽細胞特異的に黄色蛍光タンパク質を発現するマウス (Ocn-YFP⁺) を KP 肺がん担がんにすると、非担がんマウスに比べて Ocn-YFP⁺ 細胞の数が増加した。

5. Ocn⁺ 細胞で活性化される転写因子について検討するために、KP-Ocn-GFP マウスを作製し、担がんにしたのち、Lin⁻, CD45⁻, Ter119⁻, CD31⁻, GFP⁺ (Ocn⁺) 細胞を選別し RNA 配列解析を行ったところ、同じマウスの Lin⁻, CD45⁻, Ter119⁻, CD31⁻, GFP⁻ 細胞と比べて、Ocn, Osteopontin, Runx2 などの骨芽細胞関連転写因



【図】肺がん和骨との間に成立する全体的な相互関連

肺がんは骨に転移せずに遠隔的に骨内の Ocn⁺ 骨芽細胞を活性化し、見返りに Ocn⁺ 骨芽細胞は骨髄での SiglecF^{high} 好中球産生を促進し、血流を介して肺がん内に浸潤させてその増殖を促進する(右図)。一方、正常の骨髄は SiglecF^{low} 好中球しか産生しない(左図)。

子の発現が1,000倍以上増加していた。その他にも Ocn⁺ 細胞では、海綿骨形成を促進する *Fos12* 発現の増加、骨形成阻害に関わる *Dlk1*, *Ndr1* の発現の減少を認めた。

6. 骨髄の骨芽細胞が遠隔的に肺がんの増殖に影響するかを検討するためにジフテリア毒素 (DT) 投与により Ocn⁺ 骨芽細胞が減少する Ocn^{Cre:Dtr}, あるいは Ocn^{Cre:Dtr/Yfp} マウスを担がんにしたのち DT を投与した。DT 投与により骨芽細胞は大幅に減少し、同時に既に形成された KP 肺がんの進展を阻害した。DT 自体は KP 肺がんの増殖に直接影響しなかった。

7. 抗-Gr-1 (aGr-1) 抗体により好中球を減少させると、Ocn⁺ 細胞が十分に存在していても KP 肺がんの増殖は抑制された。また KP 肺がん担がんマウスでは Ocn⁺ 細胞存在下においてのみ血中の (CD11b⁺Ly-6G⁺) 好中球が有意に増加した。

8. 骨芽細胞が豊富なマウスと骨芽細胞が少ないマウスとを接合させると、骨芽細胞が少ないマウスの腫瘍に

浸潤する CD11b⁺Ly-6G⁺が増加し、腫瘍の増大も促進された。

9. 肺がん中に浸潤する CD11b⁺Ly-6G⁺細胞には、レクチン SiglecF (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin F) 発現が低く、正常肺中に多く、肺がん中には少ない SiglecF^{low} 細胞と、SiglecF 発現が高く正常肺には少なく、肺がん中では70倍近く増加する SiglecF^{high} 細胞の二つのサブセットが存在し、SiglecF^{high}/SiglecF^{low} 比はKP肺がんの腫瘍サイズと正の相関を示すことが明らかとなった。

10. Ocn⁺細胞を減少させると SiglecF^{high} 好中球も減少したが、SiglecF^{low} 好中球の数は変化しなかった。

11. SiglecF^{high} 好中球は腫瘍性炎症性反応を前進させる ROS (reactive oxygen species) の産生を増加したが SiglecF^{low} 好中球にはそのような作用は見られなかった。また SiglecF^{high} 好中球は CSF-1 産生により単球の F4/80⁺ 腫瘍関連マクロファージへの分化を促進した。さらに、SiglecF^{high} 好中球と KP 肺がん細胞とを混ぜ合わせマウス皮下に注入した場合、KP 肺がんの増殖は加速されたが、SiglecF^{low} と混ぜ合わせても KP 肺がんの増殖は促進されなかった。

12. SiglecF^{high} 好中球遺伝子痕跡を示す肺がん患者の予後は悪く、SiglecF^{low} 好中球遺伝子痕跡は患者の予後とは関連しなかった。

13. KP 肺がん担がんマウスの血清は骨芽細胞のコロニー形成を増加したが、非担がんマウスの血清は影響しなかった。タンパク質アレイにより血清中の責任因子の同定を試みた結果、receptor for advanced glycation end products (RAGE) が候補因子として分離された。

14. 非担がんマウスの血清に RAGE の循環型である可溶性 RAGE (sRAGE) を添加すると骨芽細胞コロニー形成が促進された。

■結論

肺がんと骨の間に全身性の相互関連が成立することが明らかとなった。肺がんは骨に転移せずに遠隔性に sRAGE 放出を通じて骨内の Ocn⁺ 骨芽細胞を活性化し、見返りに Ocn⁺ 骨芽細胞は骨髄での SiglecF^{high} 好中球の産生を増加し、肺がん内に浸潤させて増殖を促進する。以上の結果から、Ocn⁺ 骨芽細胞、SiglecF^{high} 好中球および sRAGE は肺がん増大の生物学的マーカーとなり、また抗ガン治療のターゲットになる可能性が示された。

■コメント■

肺がんと骨芽細胞が免疫細胞を介して相互的に関連するというこれまでにない概念を提唱した研究である。この関連が肺がんのみ特有の現象であるのか他のがんにも見られるかどうか興味深い。ただ肺がんの骨転移は溶骨性であることが多いこととの整合性、また肺がん患者において血中 sRAGE 濃度が上昇し骨形成が促進されとの結果は示されておらず、今後さらに詳細な検討が必要であろう。

大阪大学歯学研究科生化学教室 米田 俊之

Wntシグナル阻害因子DKK1は乳がんの肺転移および骨転移に対してそれぞれ異なる作用を示す

Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1

Zhuang X, Zhang H, Li X, Li X, Cong M, Peng F, Yu J, Zhang X, Yang Q, and Hu G

Nature Cell Biology 19 : 1274-1285, 2017

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

■背景・目的

Wntは β -カテニンを介した古典的Wntシグナル,あるいは β -カテニンに依存しない非古典的シグナルを介して多様な生物学的作用を制御する。Wntシグナル経路の異常は骨粗鬆症やがんなど種々の疾患の原因となることも広く知られている。本研究では,乳がんの骨転移および肺転移の制御におけるWntシグナルの役割について検討を行った。

■結果

1. 様々な乳がん細胞株を骨転移能および肺転移能により分類し,各々の細胞における分泌タンパク質を質量分析法により比較検討した。その結果,Wntシグナル阻害因子の一つであるDKK1が,肺転移指向性の乳がん細胞では発現が低く,骨転移指向性の乳がん細胞では高発現していることを見出した。

2. 乳がん患者における血中DKK1濃度を検討した結果,転移の無い患者に比較して,骨転移を有する患者ではDKK1濃度が高く,肺転移を示す患者ではDKK1濃度は低いことが明らかとなった。

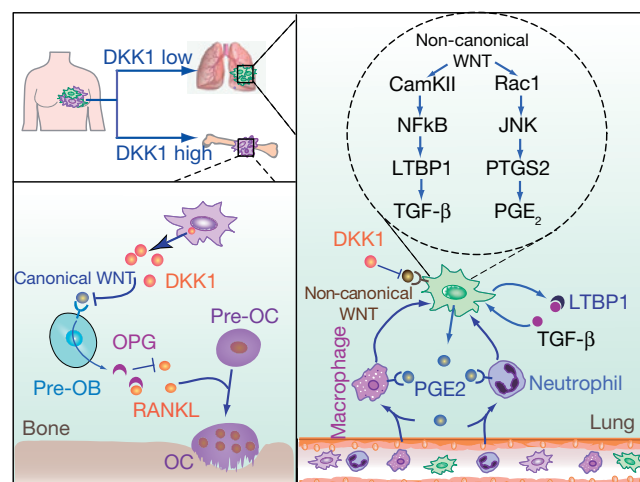
3. 中程度の肺転移能を有するヒト乳がん細胞株SCP28細胞にDKK1を過剰発現させると,コントロールに比較して肺転移が減少し,DKK1のノックダウンは肺転移を増加させた。

4. DKK1の過剰発現およびノックダウンは乳がん細胞の増殖,浸潤およびアポトーシスに影響を与えなかった。したがって宿主側の要因の変化により肺転移が増減したと推測される。

5. FACS解析および免疫組織学的検討により,DKK1過剰発現は腫瘍促進作用を有するCD11b⁺F4/80⁺マクロファージおよびCD11b⁺Gr-1⁺Ly6G⁺好中球の乳がん内への浸潤を減少させることが明らかとなった。

6. DKK1過剰発現乳がん細胞の培養上清はヒト単球細胞株THP-1の遊走を抑制した。

7. さらに詳細な解析の結果,DKK1は乳がん細胞におけるPTGS2(COX-2)の発現低下によるプロスタグランジンE₂産生の減少により免疫系細胞の遊走を阻害す



【図】本研究により明らかとなったWntシグナル阻害因子DKK1による乳がんの肺転移および骨転移制御機構

DKK1は,非古典的Wntシグナルを阻害することにより乳がんからのTGF- β とPGE₂の分泌を抑制し,腫瘍促進作用を有するマクロファージや好中球の遊走を低下させ肺転移を減少させる。一方,骨転移に対しては,骨芽細胞における古典的Wntシグナルの阻害によりOPG分泌を抑制し,破骨細胞の活性化と溶骨性骨転移の促進を誘導する。

ることが明らかとなった。

8. SCP28細胞に活性型 β -カテニンを過剰発現し,古典的Wntシグナルを活性化させても肺転移およびTHP-1細胞の遊走に変化は見られなかった。一方,非古典的WntシグナルであるRac1-JNK-JUNシグナル(PCP経路)を阻害すると,PTGS2の発現ならびにTHP-1細胞の遊走は低下した。したがって,DKK1はPCP経路の阻害を介して免疫系細胞の遊走を抑制すると考えられた。

9. DKK1過剰発現SCP-28細胞およびコントロール細胞の培養上清を用いて質量分析を行った結果,DKK1過剰発現細胞においてTGF- β の分泌を促進するLTBP1(latent TGF- β binding protein-1)が減少していることを見出した。また,DKK1は非古典的Wntシグナルの一つであるCa²⁺-CaMKII-NF- κ B経路を阻害することによりLTBP1の発現を抑制することが明らかとなった。

10. マウス乳がん細胞株4T1細胞にDKK1を過剰発現

させると肺転移は減少したが、溶骨性骨転移は増加した。そのメカニズムとして、DKK1は骨芽細胞における古典的Wntシグナルを阻害することによりOPGの発現を抑制し、破骨細胞分化を増加させることが明らかとなった。

11. 古典的Wntシグナル経路の阻害薬（XAV939）は4T1乳がん細胞の骨転移を抑制したが肺転移に変化は見られなかった。一方、JNK阻害薬（SP600125）による非古典的Wntシグナルの抑制は、肺転移を減少させたが骨転移には影響しなかった。

■結論

乳がん細胞が分泌するDKK1は、乳がん細胞自身の非古典的Wntシグナルの阻害によるPGE₂とTGF- β 産出抑制を介して腫瘍内の腫瘍促進免疫細胞数を減少させ、その結果肺転移を低下させる。一方、骨芽細胞の古典的Wntシグナル抑制によるOPG産生の低下により骨転移を促進することが明らかとなった（図参照）。

■コメント■

乳がんの肺転移と骨転移においてDKK1が非古典的あるいは古典的Wntシグナル制御機構を使い分けて転移の進展に相反する影響を及ぼすことを示し、乳がん転移の薬物による制御は臓器別にデザインする必要があることを警告する論文である。しかしDKK1が標的とするWntリガンドやその受容体が不明であり、DKK1の作用メカニズムをさらに詳細に解明する必要があるだろう。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

アポトーシスに誘導されたCXCL5は骨の炎症や前立腺癌の増殖を促進する

Apoptosis-induced CXCL5 accelerates inflammation and growth of prostate tumor metastases in bone

Roca H, Jones JD, Purica MC, Weidner S, Koh AJ, Kuo R, Wilkinson JE, Wang Y, Daignault-Newton S, Pienta KJ, Morgan TM, Keller ET, Nör JE, Shea LD, and McCauley LK

The Journal of Clinical Investigation 128 : 248-266, 2017

© 2018 American Society for Clinical Investigation

■背景・目的

癌の増殖に際し、貪食細胞はアポトーシスを起こした癌細胞を除去する（エフェロサイトーシス）ことが知られる。癌細胞のアポトーシスは化学療法や他の治療法でも生じ、広範囲のエフェロサイトーシスの引き金となるが、腫瘍進展の間でしばしば過小評価される過程であり、エフェロサイトーシスが癌の進行にどのような役割を担うか着目されていなかった。本研究は、前立腺癌のアポトーシスを*in vivo*で誘導し、癌細胞のエフェロサイトーシスが骨の癌の進行に果たす役割を調査した。

■結果

1. エフェロサイトーシスによる骨髓マクロファージの反応が、アポトーシスした前立腺癌細胞と骨髓間質細胞、骨芽細胞や前立腺上皮細胞等の正常細胞とで異なるか解析した。アポトーシスした前立腺癌細胞のエフェロサイトーシスによって、マクロファージはCCL5, CXCL1, CXCL5, IL-6, IL-12等の前炎症性サイトカイン発現が上昇したが、正常細胞のエフェロサイトーシスでは観察されなかった。また、前立腺癌細胞のエフェロサイトーシス時のみ、マクロファージはNF-κB転写活性が亢進した。癌細胞と正常細胞では、そのエフェロサイトーシス時のマクロファージの認識や反応に違いがあることが示された。

2. 誘導性caspase-9コンストラクトを用い、DimerizerリガンドAP20187（以下AP）処理でcaspase-3が活性化しアポトーシスが誘導されるRM1-iC9前立腺癌細胞を作成、解析した。Vehicleに比較しAP処理したRM1-iC9細胞をマクロファージはエフェロサイトーシスし、前炎症性サイトカインCXCL5, CCL5, IL-6 mRNA発現が上昇した。

3. アポトーシスしたRM1前立腺癌細胞のエフェロサイトーシスによって、マクロファージは古典的NF-κB経路やStat3経路が活性化した。また、これらの阻害薬 StatticやBay11-7082はエフェロサイトーシスで誘導される前炎症性サイトカインmRNA発現を抑制した。

4. RM1-iC9細胞を移植したマウス椎体を、レシピエ

ントマウスの皮下に移植し増殖を観察した。移植7, 11日後にAPを投与すると、vehicleに比較し腫瘍は増大した。また、AP投与群のマウス椎体ではアポトーシス細胞の増加を認め、CXCL5の発現上昇を認めた。

5. RM1-iC9細胞を移植したマウス椎体におけるAP投与群の免疫細胞の構成は、F4/80⁺ CD206⁺ M2マクロファージ、抗腫瘍免疫に関与するCD11b⁺ Gr-1⁺ 単球/顆粒球、CD206⁺ Gr-1⁺ 炎症性単球/顆粒球、CD68⁺ CD11b⁺ 貪食細胞が増加していた。

6. ドナー CXCL5^{-/-}マウスから採取した椎体にRM1-iC9細胞を移植し、レシピエントCXCL5^{-/-}マウスの皮下に移植し、腫瘍増殖をWTマウスを用いた場合とで比較した。AP投与でWTマウスに比較し、CXCL5^{-/-}マウスでは腫瘍増殖が抑制された。腫瘍自体はCXCL5を産生しておらず、宿主由来のCXCL5が前立腺癌の腫瘍増殖に重要な役割を担うと考えられた。

7. 蛍光免疫染色像でWTマウス移植椎体にはF4/80⁺マクロファージとLy6B⁺炎症細胞の高度な浸潤が見られたが、CXCL5^{-/-}マウス移植椎体では減少した。FACS解析でも、F4/80⁺マクロファージF4/80⁺ CD206⁺ M2マクロファージやCD11b⁺ Gr-1⁺骨髓細胞、CD11b⁺ Ly6B⁺や全Ly6B⁺炎症細胞数がCXCL5^{-/-}マウス移植椎体で減少していた。マクロファージのエフェロサイトーシスによって産生されるCXCL5は、炎症により促進される腫瘍増殖の誘導因子として考えられた。

8. RM1-iC9-GFP細胞を脛骨骨髓内に移植したモデルで同様の解析を行った。RM1-iC9-GFP細胞移植骨髓のFACS解析で、AP投与によってCD11b⁺ GFP⁺やF4/80⁺ GFP⁺画分が増加し、マクロファージによる腫瘍細胞のエフェロサイトーシスの促進を確認した。また、AP投与によって貪食されていないGFP⁺ RM1-iC9細胞数も増加し、腫瘍細胞の増加が見られた。

9. 腫瘍細胞のアポトーシスに続くエフェロサイトーシスが骨のリモデリングに及ぼす影響についてμCTで解析した。コントロールに比較し、AP投与腫瘍移植脛骨は海綿骨骨量の減少が見られた。AP投与で腫瘍細胞

Keywords エフェロサイトーシス, 前立腺癌, CXCL5, 単球 / マクロファージ

[本文目次](#)

のアポトーシスを誘導しエフィロサイトーシスを増加させると、腫瘍増大に伴い骨吸収が促進することが示された。

10. CXCL5^{-/-}マウスではRM1-iC9細胞を脛骨骨髓内に移植し、APを投与してもWTマウスのような骨量減少や腫瘍の増大が見られなかった(図)。腫瘍細胞のアポトーシスに続くエフィロサイトーシスによって産生されるCXCL5が、骨病変形成や腫瘍増殖で重要な役割を担うことが示された。

11. 前立腺癌骨転移患者では、循環腫瘍細胞の存在により循環貪食細胞が増加するか患者検体で検討した。健康人に比較し、前立腺癌骨転移患者末梢血でCD68⁺ 貪食細胞, CD14⁺ CD16⁺, CD14^{dim} CD16⁺単球の増加を認めた。また、健康人に比較し、前立腺癌骨転移患者の単球はエフィロサイトーシス能は高かった。さらに、CXCL5の血中濃度は転移が見られる前立腺癌患者で、前立腺に限局した患者や健康人よりも高値を示した。

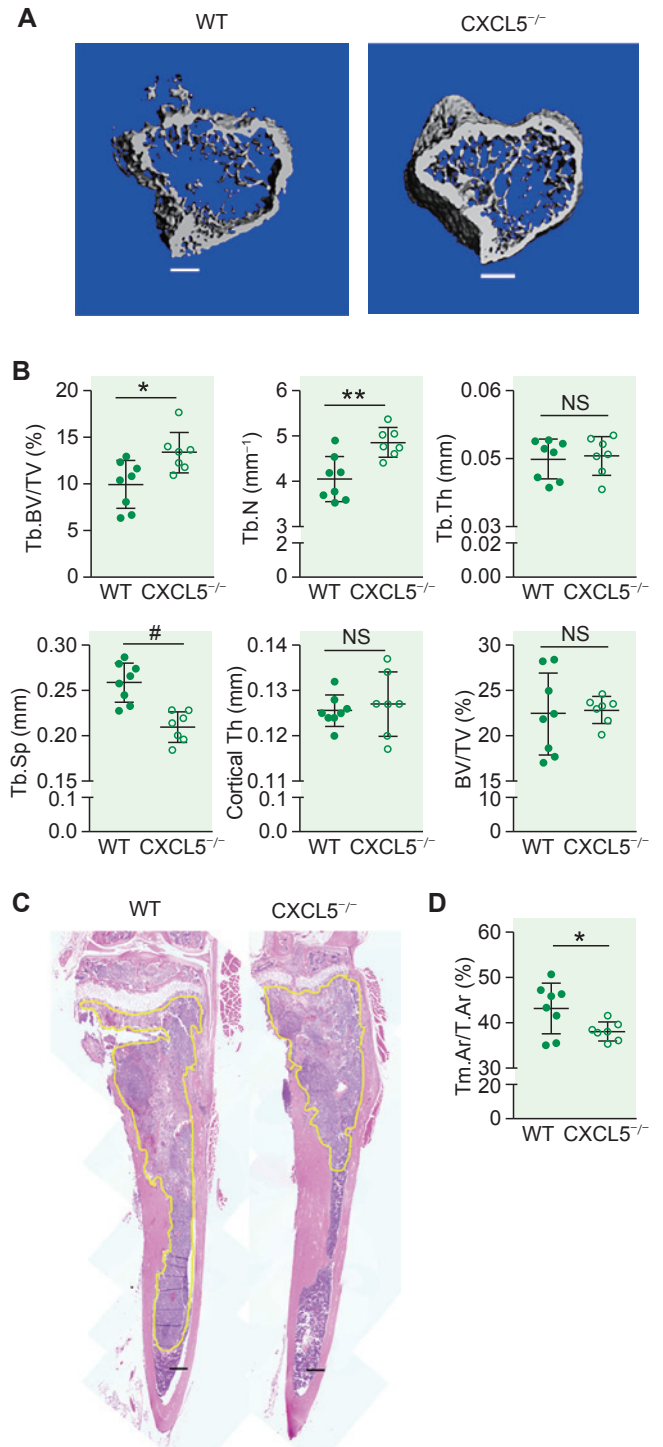
■結論

アポトーシスした癌細胞のエフェロサイトーシスは、CXCL5産生を介し炎症や骨での癌増殖を促進することが示された。本研究の結果から、CXCL5が癌治療の潜在的な治療標的であることが考えられた。

■コメント■

癌治療によって生じる死細胞のエフェロサイトーシスが腫瘍進展を促進してしまうという興味深い研究であり、化学療法の問題点を提起する論文である。筆者らはCXCL5をその原因因子として報告しているが、そもそも癌細胞のエフェロサイトーシス時のみマクロファージの反応が異なるメカニズムが根本的な治療標的となりうるのではないかと考えられ、さらなる研究結果が望まれる。

徳島大学口腔顎顔面矯正学 日浅 雅博



【図】(A) RM1-iC9細胞脛骨移植しAP投与した後のWT(上段)と、CXCL5^{-/-}(下段)のμCT像。(B) μCTの定量結果。骨梁骨量(Tb.BV/TV), 骨梁数(Tb.N), 骨梁幅(Tb.Th), 骨梁間隙(Tb.Sp), 皮質骨幅(Cortical Th), 骨量(BV/TV)を示す。海面骨の減少がCXCL5^{-/-}では見られない。(C) WT(左)と、CXCL5^{-/-}(右)のH&E像。黄色は腫瘍部を示す。(D) 骨全体の面積に対する腫瘍面積の割合。WTに比較しCXCL5^{-/-}で腫瘍サイズの縮小を認める。

中国の急速な台頭があるものの世界の政治、経済がアメリカ中心に動いていることに異論はないと思う。トランプ大統領の登場によりその感がさらに強まったことは否めず、良きにつけ悪きにつけアメリカが世界の流れをコントロールしていることが再認識された。その意味ではトランプ大統領が推し進める America First は成功していると言えるかもしれない。

ところであまり認識されてはいないが、アメリカが世界に貢献している重要な役割として外国留学生の受け入れ、教育がある。20世紀中頃よりアメリカは世界中の留学生が選ぶ最大の留学先となっている。アメリカが留学生を引き付ける理由として、質の高い教育システム、外国からの留学生を歓迎する文化的背景、そして何よりも卒業後の就職選択が豊富であることなどが挙げられる。2014～2015年の調査によると世界中で約410万人いる留学生のうちアメリカは13%を受け入れており、数にして97万5千人、そして第2位はUKの10%、そして第3位はオーストラリアの6%と続く。アメリカ国内での留学先を州別でみると、1位がカリフォルニア州、続いてニューヨーク州、テキサス州、マサチューセッツ州となっており、意外なところではインディアナ州が第10位となっている。これは現アメリカ副大統領のペンスがインディアナ州知事の時代にトヨタ、スバル、日産など日本の自動車会社を積極的に誘致したことが理由の一つと考えられる。また大学別にみると、第1位がニューヨーク大学、続いて南カリフォルニア大学、コロンビア大学となり、このランキングでも面白いことにインディアナ州にあるバドュー大学が第7位となっている。バドュー大学は生物工学系が強いことが特徴である。

こういった統計で最も気になるのはどの国からの留学生が多いかという点であろう。1949年から2015年の間の調査結果を見ると、きわめて興味深い傾向が認められる(表)。

1949～1950年ではカナダ、台湾、そしてインドがトップ3を占め、そのあとヨーロッパ、中南米が多くの留学生を送り込んでいた。30年後の1979～1980年ではアジア諸国の台頭が目を引き、特に日本が5位と台湾に次いで多くの留学生をアメリカに送り込んでいる。この頃の日本はアメリカからなんでも吸収しようとする姿勢が非常に強く、留学する本人も高い使命感を持ってアメリカに向かったものである。かくいう著者も1977年から2年間コネチカット大学、1979年から1年間NIHに留学し、アメリカの研究システムの合理性、公正性、包容力、また潤沢な研究資金な

どに大きな感銘を受けて帰国したことは今でも忘れない。2014～2015年では、予想通りに中国がトップで、全体の31%を占め、次いでインド(14%)、韓国(7%)、サウジアラビア(6%)、そしてカナダ(3%)の順であった。この年は前年に比べて留学生の数は8万9千人増加し、それは主にインド、中国、そしてブラジルからの留学生の増加によるものであった。中国は2013年から2014年の間に11%、留学生総数にして30万4千人に増加し第1位の座を占めているが、増加率ではインドが群を抜いており29%の増加、総数では13万3千人となっている。また、サウジアラビア、ブラジル、ベトナム、また表には出ていないがクウェートなどが自国の留学生を増やそうと努力を重ねており、その成果が出始めている。一方日本は総数が1万2千人から1万9千人に増えてはいるが、第8位に甘んじている。総人口1億人を超える日本からの留学生数が、日本よりも人口が少ない韓国、サウジアラビア、ブラジル、台湾、ベトナムよりも少ないというのは残念な気がする。その理由の一つとして日本社会が十分に発展、成熟し、わざわざアメリカに留学してまで学ぶことがなくなってきたことがあるのかもしれない。確かにそういう一面があることは事実であり、例えば骨・骨格筋研究面において日本の学問レベルはアメリカと肩を並べると言っても過言ではないし、日常生活の便利さ、質の高さなどはアメリカを凌ぐところが多々ある。しかし忘れてはならないのは、現在の日本の状況の原点はほとんどアメリカにあり、アメリカが最初に創造したものを持ち前の器用さと勤勉さで改良した結果を享受しているにすぎないことである。このまま模倣、改良を続けるだけではアメリカを凌駕することはあり得ず、日本固有の歴史、文化を生かした独自の方向を見出して行くべき時期に来ているのではないだろうか。

もう一つの理由として、日本の学生が冒険心、好奇心を失い、閉鎖的で外の世界を見ようとしなくなった、いわゆるオタク化したこともあるのかもしれない。アメリカから学ぼうとする意欲の高い留学生が年々増え続けるアジア諸国と、逆に留学生が減少傾向にある日本とが今後どのような発展を見せるか興味深く、またそれを比較するのは恐ろしくもある。いずれにせよ、グローバルな視点から一等国として見なされるための基準、資格ともいえる留学生の派遣、あるいは移民の受け入れなどにおいて日本が世界の流れから取り残されているように思えてならない。

大阪大学歯学研究科生化学教室 米田 俊之

【表】 国別の米国留学者数の推移

1949～1950年			1979～1980年			2014～2015年		
国	人数	シェア(%)	国	人数	シェア(%)	国	人数	シェア(%)
合計	26,400	100.0	合計	286,400	100.0	合計	975,000	100.0
カナダ	4,400	16.5	イラン	51,000	17.9	中国	304,000	31.2
台湾	3,600	13.8	台湾	18,000	6.1	インド	133,000	13.6
インド	1,400	5.1	ナイジェリア	16,000	5.7	韓国	64,000	6.5
イギリス	800	3.1	カナダ	15,000	5.3	サウジアラビア	60,000	6.1
メキシコ	800	3.1	日本	12,000	4.3	カナダ	27,000	2.8
キューバ	700	2.8	香港	10,000	3.5	ブラジル	24,000	2.4
フィリピン	700	2.7	ベネズエラ	10,000	3.4	台湾	21,000	2.2
ドイツ	700	2.5	サウジアラビア	10,000	3.3	日本	19,000	2.0
コロンビア	600	2.2	インド	9,000	3.1	ベトナム	19,000	1.9
イラン	600	2.2	タイ	7,000	2.3	メキシコ	17,000	1.7
その他	12,100	46.0	その他	129,000	45.1	その他	288,000	29.5

1949～1950年、1979～1980年：Institute of International Education (IIE), "All Places of Origin of International Students, Selected Years: 1949/50-1999/00." Open Doors Report on International Educational Exchange (Washington, DC: IIE, 2009). 2014～2015年：Institute of International Education (IIE), "International Student Totals by Place of Origin, 2013/14-2014/15." Open Doors Report on International Educational Exchange (Washington, DC: IIE, 2015), available online (<https://www.iie.org/opendoors>).

Bone & Joint Research Update No.65 : PDF magazine
2018 年 4 月 18 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-bjru007

本文目次