

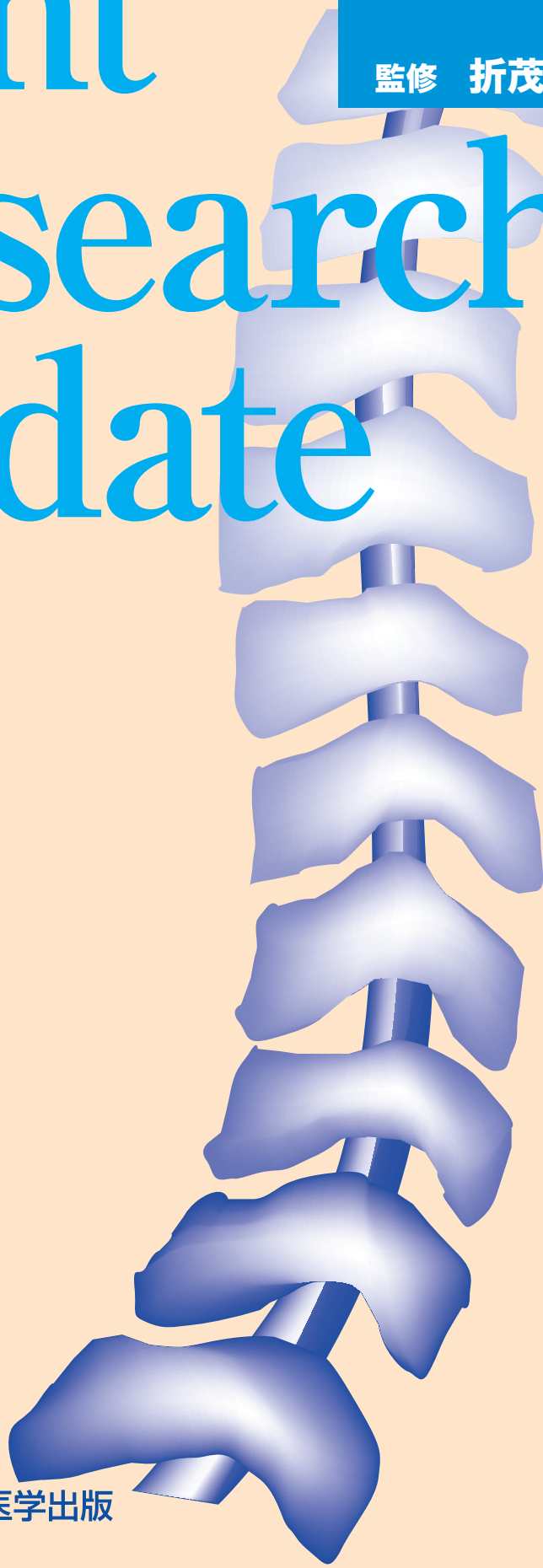
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 66
August
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12月～2018年3月）に登録された論文の中より、骨代謝およびリウマチ領域研究の注目すべき論文を選択し、その要旨をご紹介します。

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

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

また、掲載薬剤の一部には、本邦未承認薬が含まれている場合があります。

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

本文目次

ロコモティブシンドロームを構成する代表的疾患である骨粗鬆症とサルコペニアは共に高齢者の健康寿命に直接影響し、これらの予防と治療は急速に進展する超高齢社会において極めて重要な課題です。一方、筋肉と骨は多くの共通因子により制御を受けていること、さらには筋肉から分泌されるマイオカインと称される生理活性物質と骨から分泌されるオステオカルシンをはじめとする全身性ならびに局所性因子が、それぞれ骨と筋肉に多彩な影響を及ぼすことが明らかとなり、筋骨連関が脚光を浴びています。また筋骨格系がエネルギー代謝に影響を及ぼすことや、エネルギー代謝に関わる分子が骨や筋の代謝の恒常性に重要であることが明らかとなってきました。そしてロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームに共通する病態基盤という観点からもサルコペニアが注目されています。実際、メタボリックシンドロームを構成する代表的疾患である2型糖尿病患者では骨粗鬆症とともにサルコペニアを伴いやすく、その進行も早いことが知られています。さらに肥満とサルコペニアを合併したsarcopenic obesityでは、サルコペニア・糖尿病・骨粗鬆症の病態が負のスパイラルに陥るリスクが高まるとされます。このように、骨粗鬆症を診療するに当たっては、筋骨格系とエネルギー代謝調節系との調和を念頭に置きながら病態を把握し、治療介入を考えていく必要性を感じています。

さて、前置きが長くなりましたが、本号では臨床的論文17編、基礎的論文14編を取り上げました。最近のトレンドとして骨細胞、また骨と筋をはじめとした多臓器連関や骨代謝調節のカップリング機構、免疫系と骨格系のクロストークに関する論文の掲載が多くなってきています。そのため従来の分類項目では当てはまりにくい論文が多くなりましたので、今号では骨細胞の項目を設けました。

以上、本号も選りすぐりの興味深い論文がわかりやすく紹介されており、読み応えのある内容になっていると思います。本号も臨床・基礎研究者ならびに医療従事者の方々のお役に立つことを期待しています。

2018年8月

CONTENTS

各ページにリンク
しています
(表題をクリック)

I 臨床的研究

A 病因・病態

- 高齢者における筋障害の有無での骨指標の評価 ————— 1
- 骨形態、体積骨密度、骨微細構造は家族間で類似する ————— 3
- 高齢男性の手関節骨折の疫学：MrOS study より ————— 5
- 抗加齢ホルモン Klotho 濃度の減少は2型糖尿病における腎機能の低下を予測する ————— 6

B 診断

- スクリーニング検査により高齢女性の骨折発症は減少するか (SCOOP 研究)：ランダム化比較試験 ————— 7
- 血液透析を受けている慢性腎不全患者での骨折リスク評価に対する FRAX の有用性：2年間の多施設前向きコホート研究 ————— 8

C 治療

- 臨床骨折後のビスホスホネート投与と新規骨折リスク ————— 10
- ビスホスホネートは閉経後日本人女性において加齢に伴う体重減少を防ぐ ————— 11
- 米国での大腿骨頸部骨折に関する動向，2002年～2015年 ————— 12
- 閉経後骨粗鬆症患者における，テリパラチド治療による血中ペリオスチンへの影響と骨形成，骨密度の制御因子との関係性 ————— 14
- ビタミン D₃ 誘導体の経口投与は腸管でのカルシウム吸収を促進する——骨粗鬆症患者における前向きオープンラベルランダム化試験 ————— 16
- 原発性副甲状腺機能亢進症を合併した肥満者および非肥満者における副甲状腺摘出術による海綿骨スコア (TBS) の変化 ————— 17

D リウマチの臨床

- 関節リウマチ (RA) における TNF- α 阻害剤治療は10年後の手指変形性関節症 (OA) の進行リスクを減少させる ————— 18
- 生物学的 DMARDs 登場後の関節リウマチ患者における股関節・膝関節置換術の頻度：デンマークの全国規模ヘルスケアレジストリを用いた分割時系列解析 ————— 19
- 骨の生体力学的特性は，ACPA 陽性のリウマチの患者において損なわれ，骨折の発生に関連する ————— 20
- 過去10年と比較して，21世紀には早期関節炎患者の転帰は良くなったのか？ ノーフォーク関節炎登録の結果より ————— 21
- 若年性特発性関節炎 (JIA) に罹患した患者の再発の予測因子としてのベースライン超音波検査 ————— 23

II 基礎的研究

A 骨芽細胞と骨・軟骨形成, 骨基質蛋白

- 転写因子 scleraxis は大人マウスの腱創傷治癒における腱前駆細胞の分化方向決定に重要な貢献をする ————— 24
- 線維芽細胞／脂肪細胞共通前駆細胞 (FAP) におけるアクチビンシグナルは進行性骨化性線維異形成症を引き起こす ————— 26
- 骨芽細胞系細胞の HIF シグナルは全身性に乳がんの増大と転移を促進する ————— 28

B 骨細胞

- 骨芽細胞から骨細胞への移行における古典的 Wnt シグナルとのクロストークを介した Notch による骨細胞分化の調節作用 ————— 30
- レプチン非依存的に脂肪量を制御する体重の恒常系 ————— 32

C 破骨細胞と骨吸収

- 1) 破骨細胞による骨吸収機構：骨量低下を引き起こす HIV-1 の標的
2) HIV 共受容体 CCR5 は破骨細胞の機能を制御する ————— 34
- 破骨細胞が分泌する SLIT3 は、骨吸収と骨形成を調整する ————— 36
- 短鎖脂肪酸は全身の骨量を制御し、疾患による骨量減少を防ぐ ————— 38

D ホルモンとサイトカイン

- PTH (1-34) と成長ホルモンはラットにおいて廃用性の osteopenia と sacropenia を予防する ————— 40
- 骨芽細胞と破骨細胞の直接的な細胞間接触はそれぞれの機能をダイナミックに制御する ————— 41
- FGF23 によるリン・ビタミン D 代謝調節において、腎臓近位尿細管の α -Klotho/FGF 受容体複合体が中心的な役割を果たす ————— 43

E 炎症・免疫と骨

- 骨破壊性 T 細胞による口腔微生物叢に対する生体防御機構 ————— 45
- クラス 3 セマフォリンは関節リウマチの線維芽細胞様滑膜細胞の浸潤能を調節する ————— 47

U.S.A. Hotline FIFA ワールドカップとアメリカ ————— 49

高齢者における筋障害の有無での骨指標の評価

Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment

Locquet M, Beaudart C, Bruyère O, Kanis JA, Delandsheere L, and Reginster J-Y

Osteoporosis International 29 : 1057-1067, 2018

© The Author(s) 2018.

はじめに

近年、サルコペニアと骨粗鬆症の相互関連（筋骨連関）が注目されているが、一定の見解は得られていない。本検討では、高齢者において筋障害の有無が骨指標に及ぼす影響を検討することを目的とした。

方法

加齢に伴うサルコペニアと身体障害の研究(SarcoPhAge)を用いた、白人高齢者288人(平均年齢74.7歳,女性59.0%)の横断研究である。サルコペニアの診断はヨーロッパサルコペニア研究グループ(EWGSOP)の診断基準を用い

た。筋量および腰椎、大腿骨近位部のトータル、頸部の骨密度(BMD)は二重X線エネルギー吸収法(DXA)により計測した。筋力は握力計、身体能力は簡易身体能力バッテリー(SPPB)を用いて測定した。男性では骨格筋量指数(SMI)7.26 kg/m²未満を低SMI群、握力30 kg未満を低握力群、女性ではSMI 5.50 kg/m²未満を低SMI群、握力20 kg未満を低握力群とした。男女ともSPPB 8点未満を低身体能力群とした。骨折リスク評価(FRAX)を用いて、今後10年内に発生する主要部位骨粗鬆症性骨折(MOF)と大腿骨近位部骨折(HF)の確率

【表1】男性における筋障害の有無での骨指標の2群比較

	Sarcopenic subjects (n=15) Mean (SD)	Non-sarcopenic subjects (n=103) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	1.037 (0.149)	1.110 (1.435)	0.13	0.15
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.874 (0.101)	0.932 (0.140)	0.13	0.76
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.717 (0.103)	0.768 (0.122)	0.12	0.36
10-year MOF probability (%)	9.04 (5.91)	6.53 (3.88)	0.01	0.04
10-year HF probability (%)	4.23 (4.01)	2.43 (2.06)	0.01	0.03
TBS value	1.284 (0.089)	1.298 (0.097)	0.63	0.29
	Low SMI (n=37) Mean (SD)	Adequate SMI (n=81) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	1.056 (0.158)	1.121 (0.181)	0.06	0.20
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.880 (0.159)	0.945 (0.122)	0.02	0.44
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.741 (0.124)	0.771 (1.118)	0.21	0.87
10-year MOF probability (%)	8.64 (4.90)	6.05 (2.43)	<0.001	0.01
10-year HF probability (%)	3.90 (3.34)	2.11 (1.68)	<0.001	0.01
TBS value	1.291 (0.097)	1.30 (1.098)	0.43	0.88
	Poor grip strength (n=98) Mean (SD)	Normal grip strength (n=190) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	1.087 (0.192)	1.104 (0.173)	0.66	0.68
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.887 (0.108)	0.935 (0.124)	0.13	0.15
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.715 (0.102)	0.789 (0.122)	0.03	0.05
10-year MOF probability (%)	8.41 (4.99)	6.54 (3.01)	0.01	0.03
10-year HF probability (%)	3.91 (2.42)	2.34 (2.03)	0.01	0.02
TBS value	1.267 (0.098)	1.305 (0.094)	0.06	0.06
	Poor physical performance (n=57) Mean (SD)	Normal physical performance (n=231) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	1.098 (0.149)	1.110 (0.182)	0.94	0.66
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.893 (0.106)	0.932 (0.142)	0.25	0.96
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.723 (0.073)	0.780 (0.127)	0.11	0.32
10-year MOF probability (%)	8.17 (5.00)	6.58 (3.17)	0.07	0.09
10-year HF probability (%)	3.78 (3.57)	2.34 (2.01)	0.02	0.04
TBS value	1.242 (0.097)	1.307 (0.092)	0.01	0.01

^a補正因子は年齢、BMI、併存疾患数、喫煙歴、栄養状態

【表 2】女性における筋障害の有無での骨指標の 2 群比較

	Sarcopenic subjects (n = 43) Mean (SD)	Non-sarcopenic subjects (n = 245) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	0.940 (0.203)	1.021 (0.181)	0.03	0.04
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.738 (0.123)	0.826 (0.129)	0.01	0.01
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.647 (0.114)	0.706 (0.124)	0.02	0.07
10-year MOF probability (%)	16.54 (9.68)	12.02 (7.24)	0.01	0.03
10-year HF probability (%)	7.68 (7.25)	4.13 (5.73)	0.01	0.05
TBS value	1.062 (0.122)	1.300 (0.112)	0.04	0.08
	Low SMI (n = 81) Mean (SD)	Adequate SMI (n = 207) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	0.982 (0.193)	1.016 (0.184)	0.28	0.39
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.760 (0.118)	0.829 (0.132)	0.01	0.03
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.655 (0.103)	0.711 (0.127)	0.01	0.03
10-year MOF probability (%)	16.63 (8.42)	12.15 (7.59)	0.04	0.05
10-year HF probability (%)	6.09 (4.34)	4.26 (2.16)	0.03	0.04
TBS value	1.109 (0.114)	1.299 (0.115)	0.02	0.07
	Poor grip strength (n = 98) Mean (SD)	Normal grip strength (n = 190) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	0.982 (0.193)	1.016 (0.184)	0.29	0.05
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.761 (0.118)	0.839 (0.123)	0.01	0.03
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.655 (0.103)	0.711 (0.128)	0.01	0.01
10-year MOF probability (%)	16.43 (8.42)	12.14 (7.59)	0.04	0.04
10-year HF probability (%)	6.10 (5.34)	4.26 (4.17)	0.03	0.01
TBS value	1.079 (0.104)	1.299 (1.019)	0.03	0.04
	Poor physical performance (n = 57) Mean (SD)	Normal physical performance (n = 231) Mean (SD)	Crude p value	p value after adjustment ^a
Lumbar spine aBMD (g/cm ²)	1.004 (0.211)	1.009 (0.180)	0.87	0.67
Total hip aBMD (g/cm ²)	0.779 (0.140)	0.819 (0.129)	0.11	0.82
Femoral neck aBMD (g/cm ²)	0.607 (0.119)	0.704 (0.124)	0.01	0.11
10-year MOF probability (%)	15.79 (9.57)	11.98 (6.76)	0.01	0.15
10-year HF probability (%)	7.48 (6.46)	3.99 (5.13)	0.01	0.06
TBS value	1.208 (0.132)	1.301 (0.109)	0.03	0.09

^a補正因子は年齢, BMI, 併存疾患数, 喫煙歴, 栄養状態

を求め、海綿骨スコア (TBS) により骨微細構造を評価した。年齢, BMI, 併存疾患数, 喫煙歴, 栄養状態を補正因子として、サルコペニア, 低SMI, 低握力または低身体能力の有無による各骨指標の二群比較を行った。

結果

サルコペニアは43人 (14.9%), 骨粗鬆症は36人 (12.5%) で、両疾患の合併例は13人 (4.5%) であった。男性では、今後10年以内に発生するMOFとHFの確率はサルコペニア群, 低SMI群, 低握力群, 低身体能力群で高く、TBSは低身体能力群で低かった (表1)。女性ではサルコペニア群, 低SMI群, 低握力群で、各部位の骨密度が低く、今後10年以内に発生するMOFとHFの確率が高かった (表2)。またTBSは低握力群で低かった (表2)。

結論

筋障害を有する白人高齢者では、骨強度が低下し骨折リスクが増加していることが明らかとなった。

コメント

サルコペニアと骨粗鬆症には相互関連が存在し両疾患は合併しやすいとされるが、今回TBSやFRAXを用いて、高齢者の筋障害が骨微細構造の劣化や10年内の骨折リスクの増加にも関連することが初めて明らかとなった。また、筋障害と骨密度低下の関係は女性にのみ見られたことから、筋骨連関には性差が存在する可能性がある。さらに握力低下と身体能力低下はTBSと関連したが、筋量はTBSと関連しなかったことから、骨質劣化には筋質劣化が関与する可能性があり、筋骨連関の検討には筋質や骨質も考慮する必要がある。今後縦断研究により、サルコペニアと骨粗鬆症の因果関係の解明が期待される。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 田中 賢一郎

骨形態，体積骨密度，骨微細構造は家族間で類似する

Familial resemblance in trabecular and cortical volumetric bone mineral density and bone microarchitecture as measured by HRpQCT

Yang Y, Pan F, Wu F, Squibb K, Thomson R, Winzenberg T, and Jones G

Bone 110 : 76-83, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

現在，骨粗鬆症の診断は主にaBMD (areal bone mineral density) を用いて行われている。しかし近年，aBMDだけでなくvBMD (volumetric bone mineral density) と骨微細構造も骨脆弱性骨折に寄与することが分かってきている。遺伝要因が骨折リスクの決定に重要な因子であると報告があるが，未だvBMD・骨微細構造と遺伝要因の関連を示した報告は少ない。本研究の目的は骨形態・vBMD・骨微細構造を調査し，母と子の間に遺伝しうるか，そしてそれがどの程度相関するかを調査することである。

方法・結果

1998～1999年にタスマニアで出生した177人の子(15組の双子を含む)と162人の母親を末梢骨用高分解能CT (HRpQCT) を用いて調査した。

年齢・性別・身長・体重を用いた調整の有無に関わらず，

橈骨と脛骨において母と子の計測結果はほとんどの項目において相関があった ($\beta=0.09 \sim 0.66$)。しかし，性別に相関を見ると骨形態 (Bone geometry) の項目においては母－息子間の方が母－娘間より相関が強かった (表1 橈骨データのみ抜粋)。

遺伝率は，子の性別で見ると総じて母－娘間の方が母－息子間より有意に高値であった。さらに，母の年齢別で見ると母が高齢 (52歳以上) であるほど遺伝率が高い傾向にあった (表2)。

遺伝相関に関しては全ての項目で有意であった。海綿骨の方が皮質骨より相関係数が有意差はないものの小さい傾向にあった (表3)。

結論

遺伝要因は骨形態，vBMD，骨微細構造の発達に重要な要素である。遺伝率の性差は，ゲノムインプリンティングの関与が示唆される。

【表1】 橈骨における骨材質特性・構造特性の母子間相関係数

Variable Mother	Mother – offspring (n = 173)		Mother – son (n = 107)		Mother – daughter (n = 70)	
	Unadjusted coefficient (95%CI)	Adjusted ^a coefficient (95%CI)	Unadjusted coefficient (95%CI)	Adjusted ^a coefficient (95%CI)	Unadjusted coefficient (95%CI)	Adjusted ^a coefficient (95%CI)
Geometry						
Tt.Ar (mm ²)	0.66 (0.37,0.95)	0.38(0.18,0.58)	0.81(0.48,1.14)	0.55(0.25,0.85)*	0.33(0.06,0.60)	0.14(−0.09,0.38)*
Ct.Ar (mm ²)	0.27(0.06,0.47)	0.24(0.07,0.42)	0.25(−0.01,0.51)	0.22(−0.04,0.48)	0.29(0.08,0.50)	0.29(0.07,0.51)
Tb.Ar (mm ²)	0.60(0.32,0.87)	0.37(0.17,0.58)	0.72(0.39,1.05)	0.50(0.20,0.80)*	0.31(0.04,0.58)	0.16(−0.09,0.40)*
Volumetric density						
Tt.vBMD (mg HA/cm ³)	0.20(0.06,0.34)	0.19(0.06,0.33)	0.22(0.04,0.41)	0.22(0.04,0.39)	0.17(−0.04,0.38)	0.15(−0.05,0.36)
Ct.vBMD (mg HA/cm ³)	0.06(−0.11,0.22)	0.04(−0.13,0.20)	−0.04(−0.27,0.19)	−0.06(−0.29,0.18)	0.19(−0.04,0.42)	0.17(−0.06,0.39)
Tb.vBMD (mg HA/cm ³)	0.26(0.10,0.41)	0.26(0.13,0.40)	0.24(0.05,0.42)	0.27(0.09,0.45)	0.23(0.04,0.42)	0.24(0.04,0.44)
Microarchitecture						
Ct.Th (mm)	0.20(0.04,0.37)	0.21(0.05,0.37)	0.15(−0.07,0.38)	0.15(−0.07,0.37)	0.28(0.05,0.51)	0.28(0.05,0.51)
Tb.N (mm ^{−1})	0.23(0.11,0.35)	0.21(0.10,0.32)	0.21(0.06,0.36)	0.19(0.04,0.34)	0.24(0.06,0.41)	0.22(0.05,0.40)
Tb.Th (mm)	0.19(0.03, 0.34)	0.19(0.06,0.34)	0.21(−0.01,0.41)	0.22(0.02,0.43)	0.15(−0.03,0.32)	0.17(−0.01,0.35)
Tb.Sp (mm)	0.09(0.02, 0.17)	0.09(0.02,0.15)	0.10(0.01,0.20)	0.10(0.01,0.19)	0.07(−0.03,0.17)	0.07(−0.03,0.17)

Tt.Ar: 全断面積, Ct.Ar: 皮質骨面積, Tb.Ar: 骨梁面積, Tt.vBMD: 全体積骨密度, Ct.vBMD: 皮質骨体積骨密度, Tb.vBMD: 骨梁体積骨密度, Ct.Th: 皮質骨幅 Tb.N: 骨梁数 Tb.Th: 骨梁幅, Tb.Sp: 骨梁間隙, HA: ハイドロキシアパタイト

太字 有意差あり。^a: 年齢, 性別, 体重, 身長を用いて調整。*: 子の性別で比較すると有意差あり (P<0.05)

Keywords 骨粗鬆症, 骨質, 遺伝率, 遺伝相関, HRpQCT

[本文目次](#)

【表2】年齢・性別・身長・体重調整後の母子間遺伝率

Variables	Mother – offspring (n = 177) h2 (95%CI) ^a	Mother – son (n = 107) h2 (95%CI) ^a	Mother – daughter (n = 70) h2 (95%CI) ^a
Radius			
Geometry			
Tt.Ar (mm ²)	0.60 (0.33,0.88)	0.60 (0.25,0.96)	0.54 (0.12,0.97)
Ct.Ar (mm ²)	0.45 (0.17,0.73)	0.26 (-0.13,0.64)	0.61 (0.20,1.01)
Ma.Ar (mm ²)	0.67 (0.40,0.94)	0.82 (0.51,1.14)	0.43 (-0.01,0.87)
Volumetric density			
Tt.vBMD (mg HA/cm ³)	0.52 (0.24,0.81)	0.51 (0.15,0.88)	0.52 (0.07,0.96)
Ct.vBMD (mg HA/cm ³)	0.43 (0.14,0.71)	0.29 (-0.09,0.67)	0.59 (0.16,1.02)
Tb.vBMD (mg HA/cm ³)	0.53 (0.24,0.81)	0.47 (0.11,0.83)	0.63 (0.18,1.09)
Microarchitecture			
Ct.Th (mm)	0.60 (0.33,0.86)	0.09 (-0.28,0.46)	0.66 (0.25,1.08)
Total cortical porosity (%)	0.40 (0.12,0.68)	0.28 (-0.10,0.66)	0.56 (0.12,0.99)
Compact cortical porosity (%)	0.20 (-0.09,0.49)	0.12 (-0.26,0.50)	0.29 (-0.14,0.73)
Outer TZ porosity (%)	0.24 (-0.04,0.53)	0.19 (-0.19,0.56)	0.41 (-0.02,0.84)
Inner TZ porosity (%)	0.54 (0.25,0.82)	0.37 (-0.01,0.75)	0.49 (0.01,0.97)
Tb.N (mm ⁻¹)	0.64 (0.37,0.92)	0.58 (0.23,0.93)	0.62 (0.16,1.08)
Tb.Th (mm)	0.63 (0.35,0.90)	0.43 (0.04,0.82)	0.70 (0.27,1.12)
Tb.Sp (mm)	0.52 (0.23,0.80)	0.28 (-0.13,0.69)	0.65 (0.20,1.11)
Tb.BV/TV (%)	0.45 (0.16,0.74)	0.41 (0.04,0.78)	0.59 (0.14,1.05)
Tibia			
Geometry			
Tt.Ar (mm ²)	0.70 (0.44,0.97)	0.79 (0.46,1.12)	0.53 (0.08,0.97)
Ct.Ar (mm ²)	0.52 (0.42,0.80)	0.46 (0.07,0.84)	0.46 (0.03,0.89)
Tb.Ar (mm ²)	0.69 (0.42,0.96)	0.72 (0.38,1.06)	0.59 (0.16,1.03)
Volumetric density			
Tt.vBMD (mg HA/cm ³)	0.60 (0.32,0.87)	0.40 (0.03,0.77)	0.80 (0.39,1.20)
Ct.vBMD (mg HA/cm ³)	0.55 (0.27,0.83)	0.50 (0.14,0.86)	0.56 (0.14,0.98)
Tb.vBMD (mg HA/cm ³)	0.61 (0.33,0.88)	0.49 (0.12,0.85)	0.77 (0.37,1.18)
Microarchitecture			
Ct.Th (mm)	0.52 (0.24,0.80)	0.22 (-0.17,0.60)	0.80 (0.41,1.19)
Total cortical porosity (%)	0.54 (0.26,0.81)	0.50 (0.14,0.87)	0.51 (0.09,0.94)
Compact cortical porosity (%)	0.43 (0.14,0.71)	0.46 (0.09,0.84)	0.25 (-0.18,0.68)
Outer TZ porosity (%)	0.56 (0.28,0.83)	0.50 (0.12,0.87)	0.46 (0.02,0.87)
Inner TZ porosity (%)	0.49 (0.20,0.77)	0.24 (-0.13,0.62)	0.67 (0.25,1.09)
Tb.N (mm ⁻¹)	0.74 (0.48,1.00)	0.59 (0.23,0.95)	0.82 (0.42,1.21)
Tb.Th (mm)	0.42 (0.13,0.71)	0.22 (-0.16,0.61)	0.62 (0.18,1.06)
Tb.Sp (mm)	0.72 (0.46,0.98)	0.06 (-0.34,0.45)	0.77 (0.36,1.19)
Tb.BV/TV (%)	0.50 (0.22,0.79)	0.43 (0.06,0.80)	0.72 (0.30,1.13)

Tt.Ar: 全断面積, Ct.Ar: 皮質骨面積, Ma.Ar: 骨髄面積, Tt.vBMD: 全体積骨密度, Ct.vBMD: 皮質骨体積骨密度, Tb.vBMD: 骨梁体積骨密度, TZ: 移行帯, Ct.Th: 皮質骨幅, Tb.N: 骨梁数, Tb.Th: 骨梁幅, Tb.Sp: 骨梁間隙, Tb.BV/TV: 骨量, HA: ハイドロキシアパタイト

太字: 有意差あり. a: 95%信頼区間はデータが正規分布に従うものとして計算

【表3】橈骨と脛骨における骨材質特性・構造特性の遺伝相関係数

Variables	Mother – offspring (n = 177) Rg (95%CI)
Geometry	
Tt.Ar (mm ²)	0.79 (0.60,0.98)
Ct.Ar (mm ²)	0.49 (0.15,0.84)
Ma.Ar (mm ²)	0.79 (0.59,0.99)
Volumetric density	
Tt.vBMD (mg HA/cm ³)	0.67 (0.46,0.89)
Ct.vBMD (mg HA/cm ³)	0.75 (0.52,0.99)
Tb.vBMD (mg HA/cm ³)	0.80 (0.65,0.96)
Microarchitecture	
Ct.Th (mm)	0.54 (0.24,0.84)
Total cortical porosity (%)	0.75 (0.51,0.99)
Compact cortical porosity (%)	0.68 (0.15,1.21)
Outer TZ porosity (%)	0.90 (0.55, 1.25)
Inner TZ porosity (%)	0.78 (0.59, 0.97)
Tb.N (mm ⁻¹)	0.93 (0.78,1.08)
Tb.Th (mm)	0.63 (0.34,0.92)
Tb.Sp (mm)	0.87 (0.71,1.02)
Tb.BV/TV (%)	0.86 (0.69,1.03)

Tt.Ar: 全断面積, Ct.Ar: 皮質骨面積, Ma.Ar: 骨髄面積, Tt.vBMD: 全体積骨密度, Ct.vBMD: 皮質骨体積骨密度, Tb.vBMD: 骨梁体積骨密度, TZ: 移行帯, Ct.Th: 皮質骨幅, Tb.N: 骨梁数, Tb.Th: 骨梁幅, Tb.Sp: 骨梁間隙, Tb.BV/TV: 骨量, HA: ハイドロキシアパタイト, Rg: 遺伝相関係数. 太字: 有意差あり

コメント

2010年のNIH（アメリカ国立衛生研究所）のコンセンサス会議において骨質という概念が提唱されて以降、骨密度だけでなく、骨質の評価の重要性が浸透しつつある。この論文は骨質と遺伝の関与を示す重要な知見であるが、我が国においてもこの知見が当てはまるかどうか不明である。近年提唱されている骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療において、日本の医療現場でこの知見をどのように還元していくかが課題であろう。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 前之原 悠司

高齡男性の手関節骨折の疫学：MrOS study より

The epidemiology of wrist fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study

Wright NC, Hooker ER, Nielson CM, Ensrud KE, Harrison SL, Orwoll ES, Barrett-Connor E; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group

Osteoporosis International 29 : 859-870, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

■背景

骨粗鬆症関連骨折の研究は女性を対象にしたものは多くあるが、男性の手関節骨折の疫学研究は少ない。高齡男性では骨密度（BMD）は手関節の測定が信頼できるとする報告もある。しかし現状では、FDAは橈骨でのBMD測定や手関節骨折の予防のための投薬を推奨していない。US Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) studyでは、アメリカにおける高齡男性の手関節骨折の頻度を算出し、リスク因子を検出した。

■方法

2000年3月から2002年4月に6ヵ所の医療施設で5,994人の65歳以上男性を対象に行った。参加基準は、1) 独歩可能、2) 股関節置換の既往なし、3) 文書での同意が取れること、であった。既往歴や投薬歴など患者背景因子を評価して、2005年3月から2006年5月までに2回目の評価（達成率97.7%）、2007年3月から2009年3月までに3回目の評価（同97.8%）を、質問用紙の郵送、またはメールで行った。手関節周囲骨折が生じた場合は患者側の報告、医師による医療記録・放射線記録から評価した。初診時のデータを共変数とした解析と、経時的に変化する因子は時変共変数とした解析、そしてBMDは骨折に強く影響する因子と考えてこれを調整した解析を行った。

■結果

5,875人を平均10.8年追跡できて、97例に手関節骨折が生じた。発症率は全体の平均で1.6/1,000 人年、65～69歳では1.0/1,000 人年、80歳以上では2.4/1,000 人年と推定された。（表）。重要な予測因子は、50歳以降の骨折の既往（時共変モデルでのハザード比; HR 2.48）、高リン値（1.25）、SSRIの使用（3.60）、握力検査実施困難（3.38）、右手の

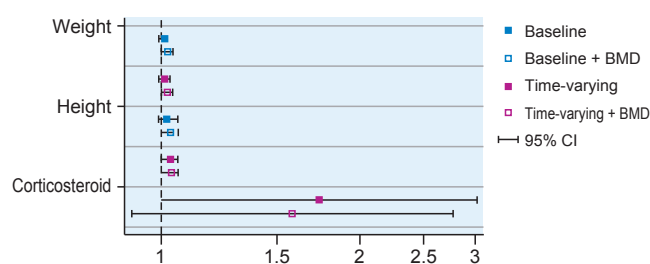
BMDの低下（1SD上昇にHR 0.49）であった。ステロイドの摂取はリスク因子となったが、total hip BMDで調整すると有意な因子とならなかった（図）。eGFRの高値なほど手関節骨折HRが上昇した（1SD上昇に時共変モデルでHR 1.23）。他の骨折部位に関連があるとされる、転落、糖尿病、Ca製剤やvit D製剤の使用、アルコール摂取量は、手関節骨折と関連が見られなかった。

■結論

高齡男性の手関節骨折においては、骨折の既往は重要であり、薬剤ではSSRIやステロイドの使用が影響する。本研究では新たなリスク因子として、腎機能や握力テスト実施困難を同定した。

■コメント■

5,000人以上の集団を長期フォローした報告であり、追跡開始時点でのリスク因子を分析したモデルと時間依存で変化する因子を調整したモデルで評価している。一般的に腎機能良好を示唆するeGFR高値が手関節リスクを増加させることは他の骨折での報告とは異なり、さらなる考察が必要である。東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 永田 向生



【図】1 kgの体重増加が手関節骨折のリスクを2%増加させ、1 cmの身長増加がリスクを3%増加させる。吸入または経口ステロイド使用はHR1.74（1.0～3.01）と手関節骨折のリスクを増加させるが、total hip BMDで調整するとHR1.58（0.9～2.78）と統計学的有意差がつかなくなる（図の下から2つの線）。

【表】年齢ごとの手関節骨折の発症率および死亡率（1000人年毎）

Age at baseline	No. of cases	Person-time (person-years)	Incidence of wrist fracture (per 1000 person-years)	Incidence of mortality (per 1000 person-years)
All ages	97	63,402	1.60*	43.41*
65 to 69 years	22	21,243	1.04 (0.68, 1.57)	17.52 (15.84, 19.39)
70 to 74 years	26	19,134	1.36 (0.93, 2.00)	29.67 (27.34, 32.20)
75 to 79 years	29	14,574	1.99 (1.38, 2.86)	50.33 (46.83, 54.08)
80+ years	20	8451	2.37 (1.53, 3.67)	89.39 (83.27, 95.96)

*2010年アメリカ合衆国国籍調査をモデル人口とした年齢調整発症数

抗加齢ホルモンKlotho濃度の減少は2型糖尿病における腎機能の低下を予測する

Reduced levels of anti-ageing hormone Klotho predict renal function decline in type 2 diabetes

Fountoulakis N, Maltese G, Gnudi L, and Karalliedde J

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 :2026-2032, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景・目的

可溶性Klotho (sKlotho) は心血管・腎臓の保護効果を持つホルモンである。比較的腎機能が保たれている2型糖尿病 (T2DM) 患者においてsKlothoが推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下を予測できるか否かは明らかでない。

研究デザイン・設定・参加者・測定法

T2DMかつeGFR>45 mL/分の101人の患者による単一施設の観察研究である。レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬が91%の患者で投与されていた。また、観察期間は中央値9年 (2年～13年) であった。

主要アウトカム

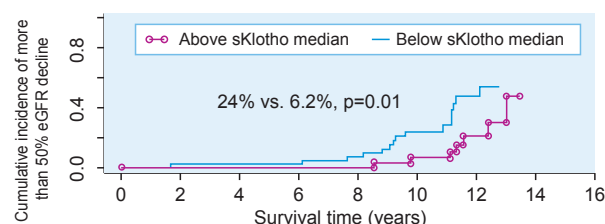
主要アウトカムは、50%を超えるeGFRの低下であった。ベースラインで収集保存したサンプルからsKlotho、血清リン、カルシウム、線維芽細胞成長因子 (FGF) -23濃度を測定した。標準化された臨床的および生化学的検査にて患者を追跡した。

結果

RAS阻害薬の投与にもかかわらず、残存アルブミン尿を有する患者のsKlotho [n=53; 中央値 184.7pg/mL; 25～75%域値 130.5～271.8pg/mL] は、残存アルブミン尿のない患者 [n=39; 中央値 235.2pg/mL; 25～75%域値 172.0～289.4pg/mL] と比較して、有意な低値を認めた ($P=0.03$)。本コホートの21%が主要アウトカムに到達した。競合的リスク解析では、sKlothoの10%の上昇により、古典的リスク因子と独立して、主要アウトカムが12%低減した [ハザード比 0.27; 95%信頼区間 0.15～0.52; $P<0.001$]。中央値204.4pg/mL未満のsKlotho値であった患者は、中央値以上の患者に比して、約4倍の主要アウトカム到達率を示した (24% vs 6.2%; $P=0.01$)。

結論

比較的腎機能が保たれているT2DM患者において、sKlotho低値は古典的リスクと独立して腎機能の低下を予測する。sKlothoは、T2DMにおける腎障害のバイオマーカーであり、腎保護を目的とした治療標的となる。



【図】 ベースラインで比較的腎機能が保たれているT2DM患者101人における主要アウトカム(ベースラインからのeGFR50%以上の低下)の累積発生率に対するsKlothoの影響の推定

【表】 ベースラインで比較的腎機能が保たれているT2DM患者101人における腎機能の低下(ベースラインから50%以上のeGFR低下)および腎機能低下前の死亡に対するcause-specific modelとsubdistribution hazard modelによるハザード比と95%信頼区間

Competing Risk	Covariate ^a	HR (95% CI)	P Value
GFR decline	Cause-specific model		
	Age	0.99 (0.95–1.05)	0.9
	Sex	1.33 (0.46–3.81)	0.6
	sKlotho	0.20 (0.08–0.52)	0.001
	SBP	0.98 (0.93–1.03)	0.43
	Albuminuria	1.55 (0.90–2.66)	0.10
	Subdistribution hazard		
Death	Age	0.98 (0.95–1.02)	0.5
	Sex	0.70 (0.27–1.83)	0.5
	GFR	1.00 (0.98–1.02)	0.8
	sKlotho	0.28 (0.15–0.52)	<0.001
	SBP	0.99 (0.95–1.03)	0.9
	Albuminuria	1.28 (0.80–2.05)	0.3
Cause-specific model	Age	1.09 (1.02–1.16)	0.008
	Sex	0.62 (0.22–1.91)	0.4
	GFR	0.99 (0.97–1.02)	0.8
	sKlotho	0.41 (0.11–1.46)	0.17
	SBP	0.96 (0.91–1.01)	0.12
	Albuminuria	1.12 (0.65–1.92)	0.7
	Subdistribution hazard		
Cause-specific model	Age	1.08 (1.03–1.15)	0.003
	Sex	1.71 (0.56–5.24)	0.3
	GFR	0.99 (0.97–1.02)	0.8
	sKlotho	0.55 (0.17–1.71)	0.3
	SBP	0.97 (0.91–1.02)	0.2
	Albuminuria	1.10 (0.61–1.66)	0.6

略語：HR ハザード比, SBP 収縮期血圧。^a sKlothoとアルブミン尿は対数変換した。

コメント

2型糖尿病は、腎症が進行すると不可逆的で治療効果に乏しい。早期腎症期に進行例を予測し、治療することが重要である。本研究は、2型糖尿病の早期腎症期において、RAS阻害薬を投与した上で、sKlothoの低値によって、腎症の進展が予測できることを示した。sKlothoは、おもに腎臓から分泌され、FGF-23と独立してリン利尿作用を有することが報告されていたが、本研究により、ヒトにおいてsKlothoが強力な腎保護効果を持ち、糖尿病腎症の進展に関与することが示された。今後遠くから、バイオマーカーとして、あるいは治療薬として、sKlothoが医療に役立つ日が来ると期待したい。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

Keywords 2型糖尿病, 可溶性Klotho, アルブミン尿, 腎機能

[本文目次](#)

スクリーニング検査により高齢女性の骨折発症は減少するか (SCOOP 研究) : ランダム化比較試験

Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial

Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, Gittoes N, Harvey I, Harvey N, Heawood A, Holland R, Howe A, Kanis J, Marshall T, O'Neill T, Peters T, Redmond N, Torgerson D, Turner D, McCloskey E; SCOOP Study Team.

Lancet 391 : 741-747, 2018

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

骨粗鬆症や骨粗鬆症に関連した骨折に対する有効な検査手法や治療法がある一方で、スクリーニング検査による閉経後女性の骨折リスク評価の意義はこれまで明らかではなかった。そこで、FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) を用いたスクリーニング検査により高齢女性の骨折発症が抑制されるかどうか、ランダム化比較試験により検討された。

方法と結果

1) 対象と方法

英国の7つの地域の医療機関100施設 (かかりつけ医) に通院し、骨粗鬆症治療を受けていない70～85歳の女性12,483人を対象とした。参加者は、スクリーニング群とコントロール群にランダムに割り付けられた。

スクリーニング群では、FRAXを用いて、骨密度以外の項目を用いて骨折リスクが評価された。10年間の大腿骨近位部骨折リスクが年齢に応じて設定された閾値を超えた参加者は、二重エックス線吸収測定法 (DXA法) により大腿骨頸部骨密度が測定された。FRAXを用いて、骨密度を含めた骨折リスクが再度評価された。10年間の大腿骨近位部骨折リスクが年齢に応じて設定された閾値を超えた参加者は骨折の高リスク群と判断され、骨粗鬆症治療が推奨された。以上のスクリーニング検査の結果は、かかりつけ医に伝えられた。

試験開始後5年間の骨粗鬆症性骨折発症率を主要評価項目とした。また、大腿骨近位部骨折発症率、全臨床骨折発症率、死亡率、不安や健康関連QOLの変化を副次評価項目とした。

2) 結果

スクリーニング検査により、スクリーニング群の14%において骨粗鬆症治療が推奨された。試験開始1年後の時点で、スクリーニング群の15%、コントロール群の4%が骨粗鬆症治療を受けていた。特に、骨折の高リスク群と判断された参加者のうち78%が治療を受けていた。スクリーニング検査の結果により、骨粗鬆症性骨折の発症率に変化なく (ハザード比0.94, 95%信頼区間0.85～1.03)、全臨床骨折の発症率も変化しなかったが (ハザード比0.94, 95%信頼区間0.86～1.03)、大腿骨近位部骨折は有意に減少した

【表】スクリーニング検査による骨折発症率への影響

	Control (n=6250)	Screening (n=6233)	Hazard ratio (95% CI)*	p value
Osteoporosis-related				
No fracture	5398 (86.4%)	5428 (87.1%)	..	..
Fracture	852 (13.6%)	805 (12.9%)	0.94 (0.85–1.03)	0.178
Hips				
No fracture	6032 (96.5%)	6069 (97.4%)	..	..
Fracture	218 (3.5%)	164 (2.6%)	0.72 (0.59–0.89)	0.002
All clinical				
No fracture	5248 (84.0%)	5282 (84.7%)	..	..
Fracture	1002 (16.0%)	951 (15.3%)	0.94 (0.86–1.03)	0.183
Mortality				
Survived	5725 (91.6%)	5683 (91.2%)	..	..
Died	525 (8.4%)	550 (8.8%)	1.05 (0.93–1.19)	0.436

大腿骨近位部骨折は、コントロール群の3.5%、スクリーニング群の2.6%に発症し、スクリーニング群で有意に低下した (ハザード比0.72, 95%信頼区間0.59～0.89)。一方、骨粗鬆症性骨折発症率、臨床骨折発症率、死亡率については両群間に有意差を認めなかった。

(ハザード比0.72, 95%信頼区間0.59～0.89) (表)。死亡率、不安、健康関連QOLに有意な変化を認めなかった。

結論

FRAXを用いた骨折リスクのスクリーニング検査は、高齢女性の大腿骨近位部骨折発症を有意に抑制した。

コメント

医療経済効果の面では、本検討でのスクリーニング検査1人毎に104ポンド (およそ1万5千円) の費用がかかり、QALY (Quality Adjusted Life Year) を用いた計算により、93%の確率でスクリーニング検査の費用対効果が高いことが示されている (*J Bone Miner Res* 33:845-851, 2018)。またSCOOP研究の事後解析において、FRAX値が高い群ほど、スクリーニング検査による骨折発症抑制効果が顕著であることが示されている (*J Bone Miner Res*, 33:1020-1026, 2018)。これまでも閉経後女性に対する骨粗鬆症のスクリーニング検査の効果は検討されているが、今回のSCOOP研究のように骨折発症率をエンドポイントとして、費用対効果を併せて検討した研究は初めてである。大腿骨近位部骨折は高齢者のQOLや生命予後と強く関連しており、スクリーニング検査による大腿骨近位部骨折抑制を示した本研究の意義は大きいと考えられる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

Keywords

SCOOP (Screening in the community to reduce fractures in older women), スクリーニング検査, FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), 大腿骨近位部骨折

[本文目次](#)

血液透析を受けている慢性腎不全患者での骨折リスク評価に対するFRAXの有用性：2年間の多施設前向きコホート研究

The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study

Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Gieglis E, Żebrowski P, Podgórzak A, Wściślak J, Wieliczko M, Matuszkiewicz-Rowińska J and Mazovia Fracture Study Group.

Osteoporosis International 29 : 1105-1115, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

背景

末期腎不全患者では一般的に骨折リスクが上昇するものの、今日までに個々の症例での骨折リスクを予測するモデルは提唱されていない。本多施設前向き観察研究では、長期に血液透析を施行している腎不全患者において、近年広く利用されるようになってきた骨折リスク予測モデルであるFRAXが低エネルギー外傷での主要骨折および大腿骨頸部骨折を予測するのに有用であるかを、FRAXを構成する各々の要素や、腎疾患に関連する指標、もしくは転倒歴と比較して検討した。

方法

血液透析施行中の1,068名の腎不全患者が本検討に登録され、経過を2年間にわたり観察し、最終的に718名が解析対象となった。骨折リスク解析においては、ポーランド版のFRAX（骨密度を除外）、透析期間、骨ミネラル代謝異常（血清カルシウム、リン、PTH濃度）、試験開始前1年間での転倒回数が評価された。

結果

2年間の観察期間において、低エネルギー外傷による30の主要骨折と13の大腿骨頸部骨折が確認された。FRAXの濃度曲線下面積（AUC）は主要骨折に対して0.76（95% CI 0.69～0.84）であり、また大腿骨頸部骨折に対して0.70（95% CI 0.563～0.832）であった。主要骨折に対してのFRAXのAUCは、FRAXを構成する各々の要素と比較しても最も高く（表）、ロジスティック回帰分析を用いた際にも最も強力な独立した予測因子であった。

結論

透析期の腎不全患者においても、FRAXはその各々のパラメーターや、その他のリスクファクターと比較して、最も有用な主要骨折の予測モデルである。

コメント

透析患者での骨折リスク評価におけるFRAXの有用性を示した論文である。ただし骨密度は検査率が低く、今回の検討には含まれていない。2009年のKDIGOガイドラインではCKD G4-G5、G5Dでの骨密度検査はエビデ

【表】透析患者における主要骨折リスク因子でのROC曲線のAUC

Risk factors	Major fracture		
	No. of analysis	AUC	95% CI
FRAX® (%)	718	0.76	0.69–0.84
Age (years)	718	0.66	0.55–0.76
Sex (women/men)	718	0.54	0.47–0.64
BMI (kg/m ²)	718	0.56	0.47–0.64
Previous fracture	718	0.59	0.50–0.67
Parent fractured hip	718	0.55	0.49–0.62
Current smoking	718	0.47	0.41–0.54
Glucocorticoids current/past	718	0.61	0.52–0.70
Rheumatoid arthritis	718	0.50	0.47–0.54
Alcohol	718	0.51	0.47–0.56
Diabetes (all types)	718	0.47	0.39–0.55
Diabetes type 1	718	0.49	0.49–0.50
Premature menopause	322	0.50	0.39–0.62
Duration of dialysis treatment (years)	718	0.56	0.45–0.67
iPTH (pg/mL)	718	0.44	0.34–0.54
Ca (mmol/L)	718	0.65	0.56–0.74
P (mmol/L)	718	0.39	0.29–0.50
Falls: ≥ 1 fall/year	718	0.55	0.46–0.64
Falls: ≥ 2 falls/year	718	0.53	0.46–0.59

FRAXと、FRAXを構成する個々のリスク因子や、腎不全関連の因子、転倒歴それぞれの主要骨折に対するリスクをROC曲線のAUCを用いて解析したところ、FRAXが0.76と最も強い予測因子であることが判明した。

ンスが少ないために推奨されていない（Moe SM, 2009 *Kidney Int*）。しかし、その後、末期腎不全患者でもBMDが骨折リスクと相関するとの報告が数多くなされた（Iimori S, 2012 *Nephrol Dial Transplant* など）。よって骨密度も含めたFRAXではより正確な透析患者の骨折リスク評価が可能であると予想される。

透析期腎不全患者の大腿骨頸部骨折の発症リスク予測に関しては、FRAXの他の検査と比較しての統計学的有用性は示されなかった。これは大腿骨頸部骨折の発症率が元来低いことに起因するものであり（718名の解析対象において2年間で大腿骨頸部骨折は13名に発

症)、登録人数を増やすか、観察期間を延長することで、透析期腎不全患者における大腿骨頸部骨折の予測でもFRAXの有用性が示される可能性は高いと考えられる。FRAXの利点は一定期間での骨折リスクが確率で示される点であるため、今後はより大規模な検討をおこない、末期腎不全を加味しての骨折リスクの確率計算を可能として欲しい。

一方、CKD-MBD関連の測定項目(cCa, Pi, PTH)では、PiとPTHのAUCが非常に低値であった。その要因として、まずCKD-MBDへの治療介入による影響が大きく、本来の骨代謝状態を示していないという点が大きい。またPTHは無回転骨を示す低値でも高回転骨を示す高値でも骨折リスクとなるため一元的な評価が困難である。実際には骨型ALPがPTHと同様に骨折リスクでUカーブを示すものの、透析患者でも治療の影響を加味したうえで骨代謝回転の状態を示す良い指標だと思われる。しかし検査法間による基準値の差が大きく標準的な指標となりにくい。

これまでは適応となる治療薬が少ないために、末期腎不全患者は骨粗鬆症治療から長らく取り残されていた。しかし、骨吸収抑制薬であるDenosumabや、今後上市予定の骨形成促進薬Romosozumabなどの抗体医薬は、腎臓以外で代謝されるために腎不全患者での血中濃度上昇の懸念が少なく、低カルシウム血症などの腎不全患者で重篤化しやすい副作用に注意することで、使用が可能であるという見解が増えつつある。よって末期腎不全患者でも今後は骨密度検査やFRAXの算出を定期的に施行し、骨折の高リスク群に対してより積極的に骨粗鬆症治療を展開していきたい。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

臨床骨折後のビスホスホネート投与と新規骨折リスク

Bisphosphonate use after clinical fracture and risk of new fracture

Bergman J, Nordström A, and Nordström P

Osteoporosis International 29 : 937-945, 2018

© The Author(s) 2018.

■要約

既存骨折を有する高齢者において、観察期間の当初はビスホスホネート治療が新規骨折リスクに関連していた。しかしながら、新規骨折の相対リスクはビスホスホネート治療により経時的かつ一貫して減少しており、全臨床骨折後におけるビスホスホネート治療の新規骨折リスク低減効果が示された。

■背景

ビスホスホネート投与が高齢者における臨床骨折後の新規骨折リスク低減に関連するかを検討する。

■方法

スウェーデンの5つのコホートから、2006年～2011年の50歳以上の成人3,329,400例のデータを用いた。この期間に、260,353例が新規に臨床骨折を発症し、この時点でビスホスホネートは未投与であった。ビスホスホネート製剤が投与された患者が、3名以内の対照者と性別、年齢、初回骨折の種類と発症年齢で調整された。最終コホートには83,140名の成人患者が含まれた(26.3%がビスホスホネート使用者)。

■結果

初回骨折からビスホスホネート投与開始までの期間(6.7ヵ月)、ビスホスホネート投与群は非投与群と比較して、全臨床骨折発症率が高かった(175.1 vs 75.9 / 千人年, ハザード比 2.30, 95%信頼区間 2.19～2.41)。同様に、ビスホスホネート治療開始後6ヵ月間の新規骨折の発症率は、投与群は非投与群と比較して高かった(128.8 vs 90.2 / 千人年, ハザード比 1.41, 95%信頼区間 1.32～1.51)。

しかしながら、この差は経時的に減少し、ビスホスホネート投与開始後12～18ヵ月において、新規骨折の発症率は投与群と非投与群で同等になった(59.3 vs 55.3 / 千人年, ハザード比 1.03, 95%信頼区間 0.91～1.16)。平均1.8年間の観察期間において、ビスホスホネート投与による腎不全および死亡リスクは非投与群と有意差を認めなかった。

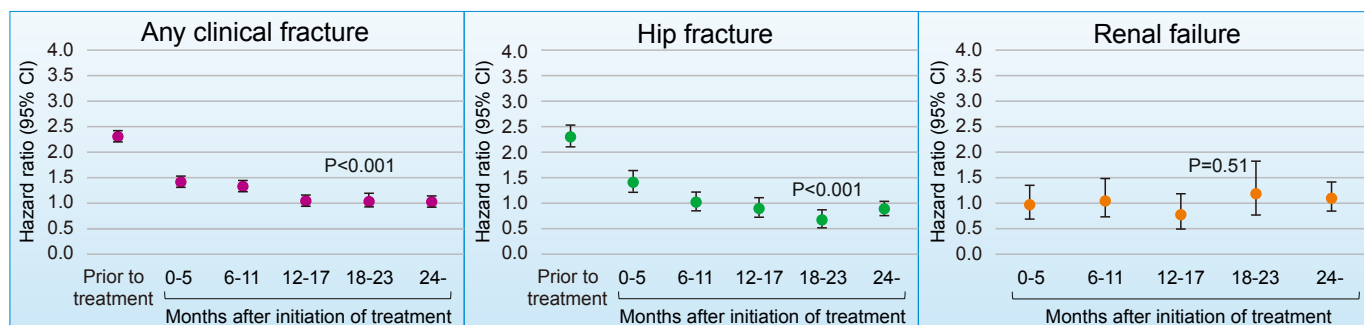
■結論

ビスホスホネート投与期間中は新規骨折の相対リスクが一貫して減少した。全臨床骨折後におけるビスホスホネート治療の新規骨折リスク低減効果が示された。

■コメント■

ビスホスホネートが大腿骨近位部や椎体のみならず、全ての臨床骨折後の新規骨折リスクを低減させることを示した貴重な報告である。一般的に、ビスホスホネートは骨密度低下が大きく骨折リスクが高い患者に投与される。本検討においても、ビスホスホネート投与開始前から投与開始後12ヵ月までの期間で、投与群は非投与群よりも高い新規骨折リスクを呈しており、このことはより重症の患者にビスホスホネートが投与されたことを示している。12ヵ月以上のビスホスホネート投与において、高リスク患者の新規骨折リスクが非投与群と同等まで低下しており、ビスホスホネート投与は重症例における全臨床骨折後の新規骨折リスクを経時的に低減することが示された。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和



【図】ビスホスホネート投与開始前後の骨折および腎不全に対するハザード比(95%信頼区間)
(ビスホスホネート非投与群に対する)。p値：ビスホスホネート治療開始後期間における傾向

Keywords ビスホスホネート, 全臨床骨折, 新規骨折リスク

[本文目次](#)

ビスホスホネートは閉経後日本人女性において加齢に伴う体重減少を防ぐ

Bisphosphonates prevent age-related weight loss in Japanese postmenopausal women

Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, and Inoue S

Journal of Bone and Mineral Metabolism

First Online: December 13, 2017. doi: 10.1007/s00774-017-0891-y

© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan KK, part of Springer Nature 2017

■背景

フレイルティーは高齢者において臨床的に認識される脆弱性の増加した状態で、加齢に伴う生理的な予備能力の低下および多臓器の機能低下により生じる。フレイルティーの診断基準の一つとして体重減少があげられる。近年我々はラロキシフェンの長期投与は加齢に伴う体重減少を抑制することを示した。今回我々はラロキシフェンと同様に骨吸収抑制作用を持つビスホスホネート投与が、加齢に伴う体重減少を抑制するかどうかを調査した。

■方法と結果

ビスホスホネート製剤使用歴のある193名（ビスホスホネート治療群）と骨粗鬆薬の使用歴のない358名（無治療群）を含む計551名の閉経後日本人女性を対象に、骨密度、身体組成、骨リモデリングマーカーを4～7年の期間において調査した。ビスホスホネート製剤使用の有無と骨密度、肥満度指数（BMI）、体重そして生化学的マーカーとの相関を調べた。参加者の平均年齢はビスホスホネート治療群で68.6歳（標準偏差9.8歳）、無治療群で63.7歳（標準偏差10.6歳）であった。骨密度の変化率、NTXおよびBAPの変化率はビスホスホネート治療群と無治療群で有意に異なった（共に $P < 0.01$ ）。身体組成に関しては、体重およびBMIの変化率はビスホスホネート治療群と無治療群で有意に異なった（共に $P < 0.01$ ）。多重線形回帰分析を行うと、ビスホスホネート治療はBMI変化率の有意な独立した決定因子であった（ $P < 0.01$ ）（表）。ビスホスホネート治療は体重変化率においても同様に有意な独立した決定因子であった（ $P = 0.01$ ）。

■結論

長期間のビスホスホネート製剤の使用は、高齢女性に通常見られるBMIおよび体重の減少を防いだ。我々の結果はビスホスホネート製剤は骨粗鬆性骨折の頻度を減少させるだけでなく、高齢者のフレイルティーの頻度も減少させることを示唆する。

【表】肥満度指数のベースライン値からのパーセント変化率に相関する潜在因子の多重線形回帰分析

	Regression coefficient	95% CI	P value
Bisphosphonate treatment	0.37	0.11 to 0.64	0.01
Age (+10 years)	-0.10	-0.22 to 0.02	0.10
LDL cholesterol (+10 mg/dL)	0.00	-0.04 to 0.04	0.96
HDL cholesterol (+10 mg/dL)	0.04	-0.02 to 0.11	0.20
Triglyceride (+10 mg/dL)	0.01	-0.01 to 0.02	0.21

肥満度指数のパーセント変化率に相関する独立した潜在因子を評価した。CI 信頼区間、LDL 低比重リポタンパク、HDL 高比重リポタンパク

■コメント■

高齢者における体重減少はサルコペニアの発症にもつながり、また生活の質の低下や死亡率の増加に繋がることから報告されており、近年非常に注目されている。本研究はビスホスホネートの長期使用と高齢者の体重減少の抑制との関連を初めて示した点で非常に重要な知見であると言える。ただし、本研究は後ろ向き研究であり、ビスホスホネートの使用が直接体重減少を抑制したかどうかの因果関係は不明であり、今後の前向き研究が待たれる。また、ビスホスホネートは骨量減少抑制以外に筋量に対し正の効果を持つことが近年報告されているが、加齢による筋力低下や転倒の予防の観点からそのメカニズムの解明も今後の重要な課題である。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 尾市 健

米国での大腿骨頸部骨折に関する動向，2002年～2015年

Hip fracture trends in the United States, 2002 to 2015

Michael Lewiecki E, Wright NC, Curtis JR, Siris E, Gagel RF, Saag KG, Singer AJ, Steven PM, and Adler RA

Osteoporosis International 29 : 717-722, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

■背景

大腿骨頸部骨折はその高い疾病率／死亡率，また医療経済的損失から非常に重要な公衆衛生学的問題である。1985年から2005年までのメディケアのデータを使用した検討では，骨粗鬆症の診断ツールや有効な治療薬の出現により，1995年以降の大腿骨頸部骨折の頻度は減少していた。しかし近年，骨密度検査数の低下やビスホスホネート製剤による顎骨壊死，非定型骨折の報告などにより骨粗鬆症治療薬の処方頻度が減少しており，大腿骨頸部骨折の頻度が再増加していることが懸念されている。

■方法

これまでの大腿骨頸部骨折の減少傾向が持続しているかを確認するために，2002年から2015年までの65歳以上の女性に関するメディケアの資料を利用して，年齢で調整した大腿骨頸部骨折の頻度を2014年の人口を重み付けして解析した。

■結果

2002年から2012年は大腿骨頸部骨折の頻度が毎年減少していた。しかし，2013年から2015年は平坦な推移となっていた（図1）。また2009年あたりから骨粗鬆症の診断率と骨密度測定の実行率が減少していた。これは骨粗鬆症を施行できる診療所（Office）の数の減少に主に起因していると考えられた（図2）。

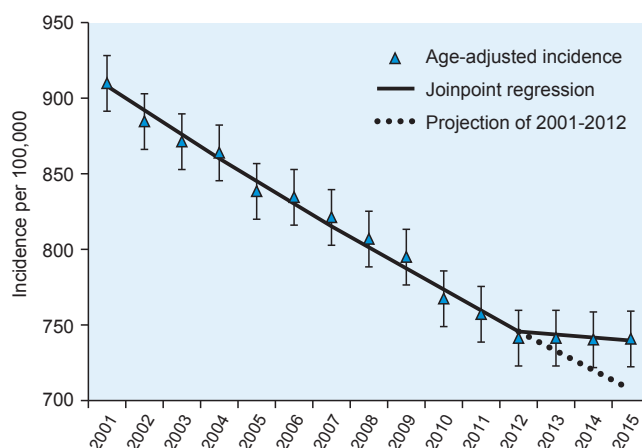
■結論・考察

年齢調整後の大腿骨頸部骨折の減少に抑制がかかり，2013年から2015年では予想よりも11,000例多くの大腿骨頸部骨折を認めた。今後はこの大腿骨頸部骨折減少抑制の要因を解析し，骨粗鬆症治療ギャップを解消する方策をとらねばならない。

■コメント■

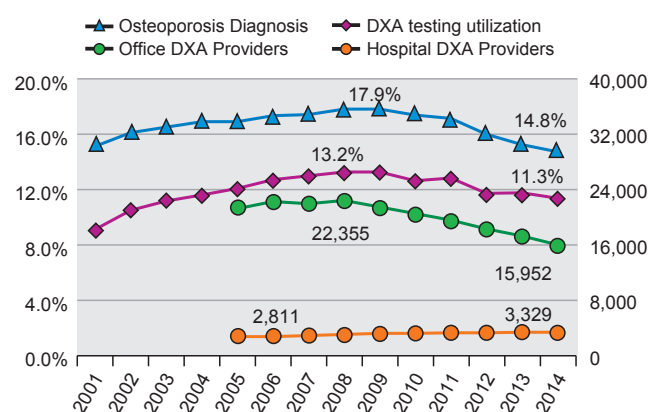
著者らは2012年以降に骨折率の減少を認めなくなった要因が，①骨吸収抑制薬による顎骨壊死や非定型骨折に関するセンセーショナルなメディア報道と②骨密度検査を提供する診療所の減少に起因するとの見解を示している。実際に2003年と2005年に最初のビスホスホ

【図1】 メディケアを受給している65歳以上の女性における大腿骨頸部骨折発症数の年次推移(2001年～2015年)



年齢調整後の大腿骨頸部骨折発症数は，2001年から2012年にかけては年間1.8%ずつ直線的に減少したものの，2012年以降は平坦な推移となった。このため2015年には予想されるよりも11,000多くの大腿骨頸部骨折が発症している。

【図2】 メディケアを受給している65歳以上の女性における骨粗鬆症診断率と骨密度測定率の年次推移(2001年～2015年)



2009年あたりをピークとして骨粗鬆症の診断率と骨密度測定の実行率が減少している。これは骨粗鬆症を施行する診療所（Office）の数の減少に起因していると考えられる。

ネートによる顎骨壊死と非定型骨折の報告が行われた後の2008年から2012年にかけて，北米でのビスホスホネートの使用は50%減少しており（Jha S, 2015 *J Bone Miner Res*），大腿骨折後の治療率も2002年40.2%か

ら2011年には20.5%まで減少している (Solomon DH, 2014 *J Bone Miner Res*)。①に関して米国骨代謝学会は、リスクとベネフィットを比較した際のビスホスホネート使用の優位性を支持する見解をポジションペーパーとして報告している (Adler RA, 2016 *J Bone Miner Res*)。今回の論文も同様に、頻度が非常に少ないものの発症した際には重篤である副作用への感情的な過剰反応に対して、警鐘を鳴らすために作成されたデータのひとつと捉えられる。

筆者も顎骨壊死や非定型骨折による過度な骨吸収抑制薬のマイナスイメージは払拭すべきと考えている。一方で、閉経後の高齢女性の大半で生理的に骨密度が低下し骨粗鬆症と診断される状況で、骨粗鬆症と診断される症例全例を厳密に治療することが、医療経済的、社会経済的に実際に有益であるかは、改めて各国で試算を重ねて検討すべき課題だと考えている。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

閉経後骨粗鬆症患者における，テリパラチド治療による血中ペリオスチンへの影響と骨形成，骨密度の制御因子との関係性

Effect of teriparatide treatment on circulating periostin and its relationship to regulators of bone formation and BMD in postmenopausal women with osteoporosis

Gossiel F, Scott JR, Paggiosi MA, Naylor KE, McCloskey EV, Peel NFA, Walsh JS, and Eastell R

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 4 : 1302–1309, 2018

© 2018 Endocrine Society

■背景

閉経後骨粗鬆症に対するテリパラチド治療は骨形成を促進し，骨微細構造を改善する。ペリオスチンは長管骨骨膜近傍の骨細胞から分泌され，その発現は加重，副甲状腺ホルモン，成長因子などによって影響をうける。ペリオスチンは受容体チロシンキナーゼに作用し，Notch1や β カテニンを活性化すると報告されている。これまでの*in vitro*研究から，ペリオスチンが β カテニンに直接作用することや，Wnt阻害因子であるスクレロスチン発現を抑制することによりWntシグナルを増強することが報告されている。したがって，テリパラチドの骨への作用がペリオスチンを介している可能性が考えられる。

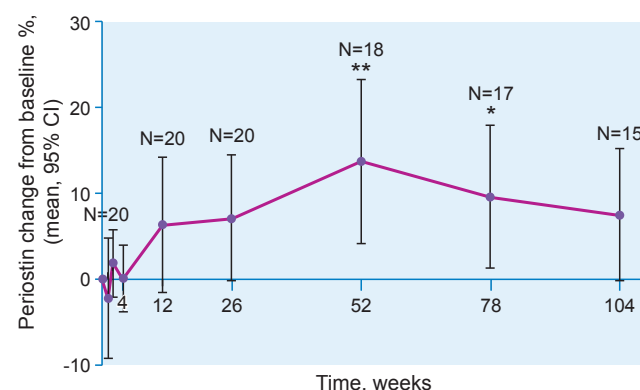
■対象と方法

本研究は閉経後骨粗鬆症患者20人を対象とした，2年間のオープンラベル試験である。テリパラチド20 μ g，104週間毎日皮下注射を行い，血中ペリオスチン，スクレロスチン，Dickkopf-related protein 1 (DKK-1)，procollagen type I N-terminal propeptide (PINP)，C-telopeptide of type I collagen (CTX) 濃度をベースライン，治療開始後1, 2, 4, 12, 26, 52, 78, 104週に測定した。100,000IUのコレカルシフェロールがベースライン，6ヵ月毎に経口投与され，研究期間中600mg/日のカルシウム，400IU/日のビタミンDの投与が行われた。

DXA法により腰椎，大腿骨近位部，大腿骨頸部の骨密度 (BMD) を測定した。テリパラチドによるペリオスチンへの影響と，ペリオスチンの変化と骨代謝マーカー，骨密度の変化との関連性を統計解析した。

■結果

ペリオスチンはテリパラチド治療後26週で6.6%，52週で12.5%上昇した (図)。スクレロスチンは12週で20.8%，52週で28.9%上昇した。DKK-1は26週で15.3%，52週で28.8%上昇した。PINPとCTXは52週がピークで各204%，227%上昇した。52週，104週の時点でのペリオスチン変化率と各骨指標の変化率との関連性を検討した (表)。52週においてペリオスチン変化率は



【図】104週間のテリパラチド治療中の血中ペリオスチン濃度の変化率
データはベースラインからの平均変化率，95%信頼区間を示す。** $P<0.05$ ，* $P<0.01$

【表】52週，104週の血中ペリオスチン濃度の変化率と各骨代謝指標の変化率との相関

Variable	Week 52 Periostin		Week 104 Periostin	
	Spearman Correlation Coefficient (95% CI)	P Value	Spearman Correlation Coefficient (95% CI)	P Value
PINP	0.217 (−0.332 to 0.656)	0.438	−0.167 (−0.676 to 0.450)	0.603
CTX	0.157 (−0.334 to 0.581)	0.533	−0.201 (−0.677 to 0.393)	0.509
Sclerostin	0.026 (−0.446 to 0.486)	0.918	0.518 (0.008– 0.814) ^a	0.048
DKK-1	0.494 (0.036– 0.780) ^a	0.037	0.323 (−0.226 to 0.716)	0.240
Week 104 BMD				
Femoral neck	0.424 (−0.091 to 0.760)	0.102	0.682 (0.261– 0.885) ^b	0.005
Total hip	0.547 (0.070– 0.820)	0.028 ^a	0.461 (−0.067 to 0.787)	0.084
Lumbar spine	0.432 (−0.081 to 0.764)	0.094	0.486 (−0.034 to 0.799)	0.066

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

Keywords ペリオスチン，テリパラチド，スクレロスチン，DKK-1，Wnt

[本文目次](#)

DKK-1 変化率と正相関 ($r=0.494$, $p=0.037$), 104 週でスクレロスチン変化率と正相関 ($r=0.518$, $p=0.048$) を認めた。52 週のペリオスチン変化率は 104 週の大腿骨近位部 BMD 変化率と正相関を認め ($r=0.547$, $p=0.028$), 104 週のスクレロスチン変化率は 104 週の大腿骨頸部 BMD 変化率と正相関した ($r=0.682$, $p=0.005$)。

■ 結語

本検討により、テリパラチド治療は血中ペリオスチン濃度を有意に上昇させることが初めて示された。ペリオスチンの上昇はテリパラチドによる BMD 上昇のメカニズムに一部関与している可能性が考えられる。

■ コメント ■

ペリオスチンは骨細胞より分泌され、Wnt シグナルを活性化することにより骨形成を促進すると報告されており、新たな治療標的として注目されている。本検討で、テリパラチド投与により有意な上昇を認めたことから、テリパラチドによる骨形成促進機序に関与している可能性が考えられる。しかしながら、血中ペリオスチンの変化は骨密度とは相関を認めたものの、骨形成マーカーとの相関は認められず、本検討では骨形成に作用しているか否かは明らかでない。一方、血中ペリオスチンの変化は Wnt 阻害因子であるスクレロスチンや DKK-1 と正の相関を認めたことから、これらによる Wnt 阻害作用を代償して上昇している可能性が考えられる。本研究の limitation として、症例が 20 例と少なく交絡因子での補正がされていないこと、血中濃度が局所因子としての作用を反映していない可能性があることは考慮する必要がある。ペリオスチンの骨代謝における重要性を明らかにするために、今後のさらなる臨床データの蓄積が望まれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

ビタミンD₃誘導体の経口投与は腸管でのカルシウム吸収を促進する ——骨粗鬆症患者における前向きオープンラベルランダム化試験

Stimulation of intestinal calcium absorption by orally administrated vitamin D3 compounds: a prospective open-label randomized trial in osteoporosis

Uenishi K, Tokiwa M, Kato S, and Shiraki M

Osteoporosis International 29 : 723-732, 2018

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

■背景

腸管からのカルシウム吸収は、活性型ビタミンDである1,25-水酸化ビタミンD [1,25 (OH)₂D] のビタミンD受容体 (vitamin D receptor; VDR) を介した作用によって促進される。しかし、骨粗鬆症治療薬として使用されているビタミンD₃誘導体であるエルデカルシトール (eldecalcitol; ELD) やアルファカルシドール (alfacalcidol; ALF) の腸管でのカルシウム吸収への関与に関する臨床データはこれまで報告されていない。今回筆者らは、ビタミンD₃誘導体の腸管でのカルシウム吸収に与える影響を検討した。

■対象と方法

FRAXにより脆弱性骨折リスクが10～25%と診断された40名の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした。1年以内に脆弱性骨折の既往のある者、直近にデノスマブやビスホスホネート製剤、テリパラチドによる治療歴のある者、カルシウム代謝異常を呈している者、慢性腎臓病を有する者を除外した。対象者をELD 0.75 µg/日、ALF 1 µg/日、天然型ビタミンD₃ 800 IU/日および対照群の4群に無作為に割り付けした。治療前および治療4週後の腸管でのカルシウム吸収について、アイソトープ法を用いて検討した。また、カルシウム調節ホルモンである副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) の測定を行った。

■結果

治療前の腸管カルシウム吸収率 (intestinal fractional calcium absorption; FCA) は21.5 ± 7.9% (平均 ± 標準偏差) で、血清1,25 (OH)₂D濃度と有意な正の相関を示した。治療4週後には、ELD群で22.6 ± 7.3% から33.7 ± 4.6%、

ALF群で22.7 ± 10.1% から30.2 ± 9.5%と有意な上昇を認めた (表)。一方、天然型ビタミンD₃治療群では有意な変化を認めなかった (表)。また、治療後ではFCAと血清1,25 (OH)₂D濃度との間に有意な相関関係を認めなかった。PTHはALF群および天然型ビタミンD₃群で低下したが、ELD群および対照群では変化しなかった。天然型ビタミンD₃群では治療後血清25-水酸化ビタミンD濃度および血清1,25 (OH)₂D濃度の上昇が認められたのに対し、ELD群では血清1,25 (OH)₂D濃度は低下した。

■結語

ELDやALFが腸管からのカルシウム吸収を促進したのに対して、天然型ビタミンD₃はカルシウム吸収を促進しなかった。したがって、活性型ビタミンD₃誘導体は血清1,25 (OH)₂D濃度とは独立して、直接腸管のVDRに作用することで、腸管からのカルシウム吸収を促進しているものと考えられた。

■コメント

ビタミンDの主要な生理作用の一つが、腸管からのカルシウム吸収の促進である。本検討は、骨粗鬆症治療薬として本邦で使用されているELDやALFが直接腸管のVDRに作用し、腸管からのカルシウム吸収を促進している可能性を見出した点で興味深い。一方、天然型ビタミンD₃の投与では、血中1,25 (OH)₂D濃度は上昇しているのにも関わらず、腸管からのカルシウム吸収の促進が認められなかった。天然型ビタミンD₃投与による腸管カルシウム吸収への関与については、今後更なる検討が求められる。

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

【表】各群の腸管カルシウム吸収の変化

Treatment	Ca intake(mg)	Baseline values			At the end of the study		
		FCA (%)	Abs (mg)	U-Ca (mg)	FCA (%)	Abs (mg)	U-Ca (mg)
ELD (n = 9)	723	22.6 ± 7.3	163.6 ± 52.5	174.9 ± 54.7	33.7 ± 4.6 ^a	243.4 ± 33.3 ^c	230 ± 64.4 ^f
ALF (n = 9)	723	22.7 ± 10.1	164.4 ± 73.3	189.3 ± 91.8	30.2 ± 9.5 ^b	218.3 ± 68.8 ^e	263.0 ± 81.3 ^g
Plain vitamin D ₃ (n = 10)	723	21.5 ± 7.6	155.7 ± 54.7	179.3 ± 70.9	24.7 ± 8.6	178.3 ± 62.3	194.6 ± 76.5
Control (n = 10)	723	19.1 ± 7.0	138.3 ± 50.8	149.2 ± 61.8	20.4 ± 6.5	147.2 ± 46.9	143.0 ± 63.4

FCA: 腸管カルシウム吸収率, Abs: 腸管カルシウム吸収量, U-Ca: 尿中カルシウム排泄, ELD: エルデカルシトール, ALF: アルファカルシドール。 ^a p<0.0001 (vs 対照群), ^b p=0.0007 (vs 天然型ビタミンD₃群), ^c p=0.0047 (vs 対照群), ^d p<0.0001 (vs 対照群), ^e p=0.0007 (vs 天然型ビタミンD₃群), ^f p=0.0047 (vs 対照群), ^g p=0.0021 (vs 対照群), ^h p<0.0001 (vs 対照群), ⁱ p=0.0041 (vs 天然型ビタミンD₃群)

Keywords アルファカルシドール, エルデカルシトール, 腸管カルシウム吸収, 天然型ビタミンD₃, 血清ビタミンD濃度

[本文目次](#)

原発性副甲状腺機能亢進症を合併した肥満者および非肥満者における副甲状腺摘出術による海綿骨スコア(TBS)の変化

Trabecular bone score in obese and nonobese subjects with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy

Donovan Tay Y-K, Cusano NE, Rubin MR, Williams J, Omeragic B, and Bilezikian JP

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 1512–1521, 2018

© 2018 Endocrine Society

■研究目的

肥満状態は海綿骨スコア (TBS) で評価した骨微細構造に対し好ましくないことが知られている。これまで原発性副甲状腺機能亢進症患者の脂肪細胞が骨微細構造に与える影響を検討した報告は存在しない。

■方法

原発性副甲状腺機能亢進症を合併した肥満者 (BMI ≥ 30 kg/m²) および非肥満者 (BMI < 30 kg/m²) の男女30名において、副甲状腺摘除前から手術2年間におけるTBSおよび骨密度の変化を調査する前向き観察研究を実施した。

■結果

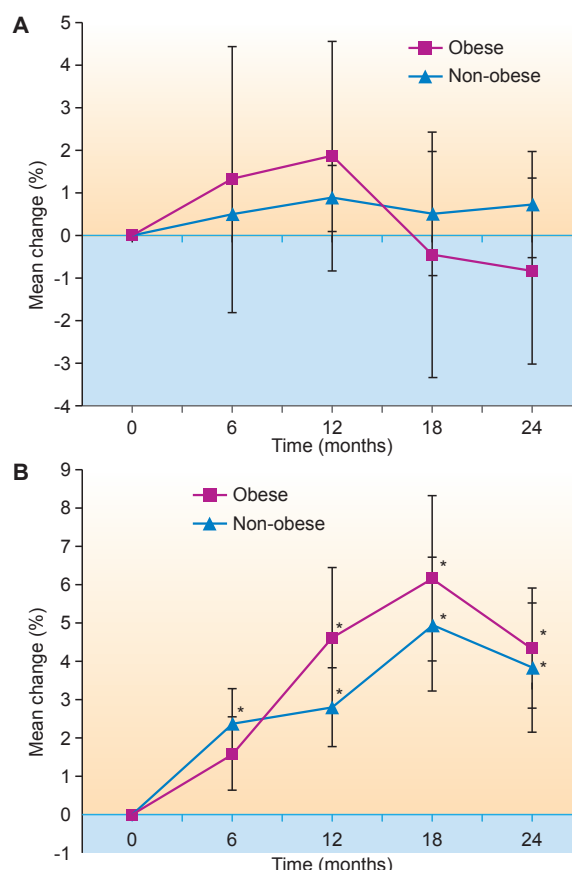
肥満の有無にかかわらず、腰椎および大腿骨頸部骨密度は摘除術により著明に改善した (肥満群: 腰椎 $4.3 \pm 4.7\%$; 大腿骨頸部 $3.8 \pm 6.6\%$, 何れも $p < 0.05$, 非肥満群 $3.8 \pm 5.6\%$; 大腿骨頸部 $3.1 \pm 5.0\%$, 何れも $p < 0.05$)。一方TBSは何れの群も24ヵ月間有意な変化を認めなかった。このような骨密度の改善にもかかわらず、肥満群のTBSは、非肥満群と比較して明らかに低値であり、研究期間を通じて基準範囲以下であった (手術前: 1.199 ± 0.086 vs. 1.327 ± 0.099 , $p = 0.003$; 手術24ヵ月後: 1.181 ± 0.061 vs. 1.352 ± 0.114 , $p = 0.001$)。

■結論

原発性副甲状腺機能亢進症の患者において、肥満は、骨質の指標のひとつであるTBSに対し有害であることが実証された。DXA法で測定した骨密度は、非肥満患者と同様な値にもかかわらず、副甲状腺機能亢進症患者では、肥満は、TBSで評価した骨微細構造の劣化と関係した。肥満の有無にかかわらずTBS値は副甲状腺摘出術によって改善しなかった。

■コメント■

間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化の促進と脂肪細胞への分化の抑制機構においてPTHが影響を及ぼしことから、PTH持続高値が存在する副甲状腺機能亢進症を有する肥満者と非肥満者において、手術摘除後の代謝の差異を通じて肥満 (脂肪細胞) と骨代謝の関連を臨床的に解明しようと試みた研究報告である。しかし30例の検討



【図】 原発性副甲状腺機能亢進症患者に対する副甲状腺摘除術後24ヵ月間のTBS (a)および骨密度 (b)の手術前からの変化率
肥満者(■)、非肥満者(▲)。データは平均±標準誤差で示す。*は手術前との比較して $p < 0.05$ を示す。

にもかかわらず、TBSの経時変化に欠損データが存在し、考察でBMIとTBS間に男女差があることを提示しながらも本検討では男女混合で検討しているなど、本研究の結果の解釈には注意を要すると思われる。副甲状腺摘除術2年後にTBSの改善を認めた先行研究と異なり、本検討では有意差を認めなかった理由として、先行研究の手術前の25水酸化ビタミンD濃度やPTH値およびTBS値の重症度が高く、介入後の変化はこれらの影響を受けると考察しており、本症に対するTBSの活用範囲は限定的かもしれない。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

関節リウマチ (RA) における TNF- α 阻害剤治療は10年後の手指変形性関節症 (OA) の進行リスクを減少させる

TNF inhibitor treatment is associated with a lower risk of hand osteoarthritis progression in rheumatoid arthritis patients after 10 years

Loef M, Kroon FPB, Bergstra SA, van der Pol JA, Lems WF, Kerstens P, Allaart CF, and Kloppenburg M

Rheumatology (Oxford). Published: February 19, 2018. doi: 10.1093/rheumatology/key016.

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology. All rights reserved.

背景

近年、変形性関節症 (OA) の進行は局所もしくは全身性の炎症が関与しているという報告が増えてきた。RA と同様に OA も TNF- α など炎症性サイトカインが関与している可能性が示唆されているが、TNF- α 阻害剤の効果については OA 発症や進行が長期に及ぶことから大規模な研究はない。今回、我々は新規発症 RA 症例における TNF- α 阻害剤治療の手指 OA の発症・進行に与える影響を10年間の経過で調査した。

方法

BeSt スタディによる RA 患者 262 例 (平均年齢 52 歳, 女性 66%) の手指 DIP/PIP 関節の10年間の経過を単純 X 線写真による Osteoarthritis Research Society International atlas と Kellgren-Lawrence (KL) score を用いて評価した。TNF- α 阻害剤治療と手指 OA の関連は一般線形モデルと一般化推定方程式で評価した。

結果

58% の症例で TNF- α 阻害剤の治療を受けていた (平均 42 ヶ月間)。55% の症例で初診時にいずれかの IP 関節に OA を認めた。TNF 阻害剤治療は DIP 関節における OA 進行の相対危険度を減少させていた (相対危険度 0.987) (表)。しかし、PIP 関節では影響していなかった。これは Osteophyte score (OARSI), KL score のいずれ

も同様の結果であった。個々の関節レベルにおける評価でも TNF- α 阻害剤は DIP 関節の OA 進行を有意に抑制していた (相対危険度 0.996)。一方で OA の発症には影響を与えていなかった。

考察

RA 患者における TNF 阻害剤治療は DIP 関節における OA 進行の相対危険度を減少させていた。一方、OA の進行は抑えていたが発症には影響していなかったのは、OA 発症の機序が機械的負荷など他の要因が大きいためかもしれない。

結論

この結果は手指 OA 進行における TNF- α の関連性を示唆するエビデンスにつながると考えられる。

コメント

OA への治療薬の開発が遅れる事由の一つとして、発症・進行を評価するのに長期間の調査が必要になることが挙げられる。本研究は OA 発症・進行への関与が示唆されている炎症性サイトカイン TNF- α の阻害剤の効果を経過で評価しており、説得力がある非常に興味深い調査である。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 村橋 靖崇

【表】患者レベルにおける TNF- α 阻害剤治療期間と手指 OA 進行の関連性

Joint type	Patients treated, n/duration of treatment, median (IQR), months	Crude RR (95% CI)	P-value	Adjusted RR (95% CI) ^a	P-value
Progressive OA—patients with a Δ OP ^b score ≥ 3 in the presence of OA at baseline					
TNF- α inhibitor					
All IP joints ($n = 143$)	78/36 (12-75)	0.997 (0.992, 1.002)	0.230	0.997 (0.992, 1.003)	0.345
DIP joints	67/33 (12-72)	0.990 (0.981, 0.999)	0.034	0.987 (0.978, 0.996)	0.003
PIP joints	43/30 (12-72)	0.995 (0.984, 1.005)	0.317	0.995 (0.985, 1.005)	0.321
Progressive OA—patients with a Δ KL score ≥ 3 in the presence of OA at baseline					
TNF- α inhibitor					
All IP joints ($n = 115$)	61/36 (12-77)	0.999 (0.995, 1.002)	0.472	0.999 (0.995, 1.002)	0.467
DIP joints	51/39 (12-87)	0.993 (0.986, 0.999)	0.020	0.991 (0.984, 0.998)	0.007
PIP joints	32/36 (12-72)	0.995 (0.987, 1.004)	0.262	0.995 (0.986, 1.004)	0.303

^a 年齢, 性別, 初診時の DAS-28, SHS, OA の程度を補正

^b Δ OP; delta osteophyte score

Keywords 生物学的製剤治療, 手, 変形性関節症, 骨棘, 関節リウマチ

本文目次

生物学的DMARDs登場後の関節リウマチ患者における股関節・膝関節置換術の頻度：デンマークの全国規模ヘルスケアレジストリを用いた分割時系列解析

Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers

Cordtz RL, Hawley S, Prieto-Alhambra D, Højgaard P, Zobbe K, Overgaard S, Odgaard A, Kristensen LE, and Dreyer L

Annals of the Rheumatic Diseases 77 : 684-689, 2018
 © Article author (or their employer) 2017. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

目的

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) ならびに関連関節リウマチ (RA) 診療ガイドラインの登場がデンマークにおける全人工股関節置換術 (THR) および全人工膝関節置換術 (TKR) の頻度におよぼす影響を検討することを目的とした。

方法

全国登録に基づくコホートについて分割時系列解析を行った。デンマーク国立患者登録簿より 1996 ～ 2011 年の期間の新規発症 RA 患者を特定した。RA 患者の年齢、性、居住地について最大 10 人の一般人口比較者 (GPCs) とマッチさせた。6 ヶ月間における RA 患者ならびに GPCs について 1,000 人年あたりの THR, TKR 標準化 5 年発生率を算出した。1 年間の遅滞期間 (2002) により中断された分割線形回帰を用いて、bDMARD 導入前の時代 (1996 ～ 2001) における頻度と傾向を bDMARD 時代 (2003 ～ 2016) と比較した。

結果

30,404 人の新規発症 RA 患者と 297,916 人の GPCs が特定された。1996 年の RA 患者における THR ならびに TKR の発生率はそれぞれ 8.72 と 5.87 であり、GPCs における発生率は 2.89 と 0.42 であった。1996 年から 2016 年にかけて、RA 患者における THR の発生率は低下したが、GPCs においては増加した (表 1)。RA 患者における TKR の発生率は 1996 年から 2001 年にかけて増加したが、2003 年から減少しはじめて bDMARD 時代を通じて減少した (表 2)。GPCs における TKR 発生率は 1996 年から 2016 年にかけて増加した (表 2)。

結論

1996 年における RA 患者の THR ならびに TKR 発生率は、GPCs に比較してそれぞれ 3 倍ならびに 14 倍高率であった。RA 患者において、bDMARDs の登場は TKR の発生率の減少に関連した一方で THR の頻度は bDMARD の登場以前から減少し始めていた。

【表 1】 生物学的 DMARDs (bDMARDs) 登場にともなう新規発症関節リウマチ (RA) 患者における全人工股関節置換術 (THR) の 5 年発生率の変化。年齢、性、居住地をマッチさせた一般人口比較者 (GPCs) の長期趨勢との比較

Cohort	THR, n	Baseline incidence rate/1000 person years (95% CI) in 1996	Δ per year* 1996–2001 (pre-bDMARD era)	Δ in level 1 January 2003	Δ per year 2003–2016 (bDMARD era)
RA	935	8.72 (7.48 to 9.95)	−0.36 (P=0.004)	+2.23 (P=0.075)	−0.36 (P=0.004)
GPC	4744	2.89 (2.64 to 3.14)	+0.11 (P>0.001)	None	+0.02 (P=0.040)

最寄蓄性モデル作成のための逐次変数減少法：P entry<0.05, P exit>0.2。
 * Δ半年ごとのデータに基づく年当たり。

【表 2】 生物学的 DMARDs (bDMARDs) 登場にともなう新規発症関節リウマチ (RA) 患者および年齢、性、居住地をマッチさせた一般人口比較者 (GPCs) における全人工膝関節置換術 (TKR) の 5 年発生率の変化

Cohort	TKR, n	Baseline incidence rate/1000 person years (95% CI) in 1996	Δ per year* 1996–2001 (pre-bDMARD era)	Δ in level 1 January 2003	Δ per year* 2003–2016 (bDMARD era)
RA	865	5.87 (4.52 to 7.22)	+0.19 (P=0.173)	None	−0.20 (P=0.083)
GPC	2438	0.42 (0.17 to 0.66)	+0.21 (P>0.001)	None	+0.08 (P=0.003)

最寄蓄性モデル作成のための逐次変数減少法：P entry<0.05, P exit>0.2。
 * Δ半年ごとのデータに基づく年当たり。

コメント

英国の 2 件のコホート研究では、小～中規模の RA 関節手術は過去 25 年間減少傾向であるとされている。しかし、大関節手術における傾向は必ずしも一貫しておらず、国や含まれる対象集団の違いによって異なっているようである。bDMARDs の登場が RA 患者における TKR の頻度を減少させたが THR には影響しなかったとする傾向は英国およびウェールズのプライマリーケアデータに基づく調査においても確認されているが、本研究では同一期間の一般人口比較者 (GPCs) における傾向との比較がなされているところに特色がある。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 森 成志

骨の生体力学的特性は，ACPA陽性のリウマチの患者において損なわれ，骨折の発生に関連する

Biomechanical properties of bone are impaired in patients with ACPA-positive rheumatoid arthritis and associated with the occurrence of fractures

Stemmler F, Simon D, Liphardt A-M, Englbrecht M, Rech J, Hueber AJ, Engelke K, Schett G, and Kleyer A

Annals of the Rheumatic Diseases. First published: February 23, 2018.
doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212404

© Article author (or their employer) 2018. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■目的

関節リウマチ（RA）の結果として骨喪失が生じることは確立した事実である。これまでRAにおける骨病変は主に骨密度測定によって特徴付けられてきたが，RAにおける骨の機能的特性は不明である。本研究は，破損荷重や剛性といった骨の機能的特性に及ぼすRAの影響を明確にすることを目的とした。

■方法

抗シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）陽性のRA患者（RA+），ACPA陰性のRA患者（RA-）および健常対照（HC）の橈骨遠位における高分解能末梢骨用定量的CT（HRpQCT）データを用いて，マイクロ有限要素法解析（ μ FEA）により骨の破損荷重と剛性を測定した。さらに，骨の微細構造変数とともに全，海綿骨および皮質の骨密度を記録した。相関と多変量モデルを用いて，骨強度に関する人口統計的，疾患特異的および構造的データの役割ならびに既存骨折との関係を決定した。

【表】 健常対照群および関節リウマチ患者の骨の強度と構造

	HC	RA+	RA-
μ FEA			
Stiffness, kN/mm	45.3±14.6*	36.4±13.9*†	41.5±12.5†
Failure load, N	2184±667*	1771±619*†	1986±579†
Bone structure (HR-pQCT)			
Volumetric bone mineral density			
Dtotal, mg HA/cm³	289±56*	256±58*†	286±61†
Dtrab, mg HA/cm³	164±37*†	130±47*†	150±42†
Dmeta, mg HA/cm³	223±37*†	196±43*†	207±41†
Dinn, mg HA/cm³	124±39*	98±44*	110±44
Dcomp, mg HA/cm³	786±66*†	750±104*†	814±69†
Meta/Inn, %	1.96±0.65*	2.28±1.02*	2.06±0.66
Bone microstructure			
BV/TV, %	0.14±0.03*†	0.12±0.04*†	0.12±0.03†
Tb.N, 1/mm	2.04±0.30*†	1.81±0.42*†	1.93±0.37†
Tb.Th, mm	0.07±0.01*	0.06±0.01*	0.06±0.01
Tb.Sp, mm	0.44±0.11*†	0.54±0.23*†	0.49±0.21†
Tb.1/N.SD, mm	0.19±0.07*†	0.29±0.24*	0.23±0.15 ^b
Ct.Th, mm	0.67±0.18*	0.59±0.21*†	0.69±0.19†

ボンフェローニホルム調整：全ての調査されたパラメータについて有意な結果を示す臨界P値は以下の通りであった。P1=0.0167, P2=0.025, P3=0.05。
* HC 対 RA+ 間で有意，† RA+ 対 RA- 間で有意，‡ HC 対 RA- 間で有意。
BV/TV, 組織量あたりの海面骨量；Ct.Th, 皮質骨厚；Dcomp, 緻密（皮質）骨体積骨密度（vBMD）；Dinn, inner 海綿骨 vBMD；Dmeta, meta 海綿骨 vBMD；Dtotal, 全 vBMD；Dtrab, 海綿骨 vBMD；HC, 健常対照群；HR-pQCT, 高分解能末梢骨用定量的CT；Meta/Inn, Inner に対する meta 密度比；RA+, 抗シトルリン化ペプチド自己抗体陽性の関節リウマチ（RA）；RA-, 抗シトルリン化ペプチド自己抗体陰性のRA；Tb.1/N.SD, ネットワークの不均一性；Tb.N, 骨梁数；Tb.Sp, 骨梁分離；Tb.Th, 骨梁幅； μ FEA, マイクロ有限要素法解析

■結果

276例について解析した。骨の破損荷重および剛性（両方とも P <0.001）は健常対照と比較してRA+では減少したが，RA-では減少しなかった（表，図）。RA+の女性および男性患者の両方で骨強度は低く，罹病期間が長いことと関連するとともに骨粗鬆症性骨折の発生と有意に関連していた（剛性P = 0.020；破損荷重P = 0.012）。骨強度の低下は骨密度および微細構造パラメータの変化と相関し，これらは全てRA+で減少していた。多変量モデルは，ACPA（P = 0.007）および性（P <0.001）がRAにおける骨の生体力学的特性の低下と独立して関連することが示された。

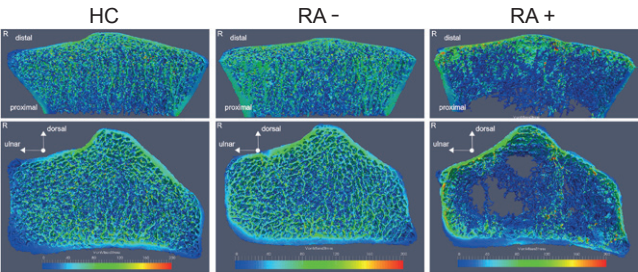
■結論

μ FEAにより，RA+において骨強度が有意に低下するとともに骨折発生と関連することが示された。

■コメント■

これまで，ACPA陽性のRA患者では破骨細胞の分化，活性化促進により骨密度減少を強くきたことが示されてきた。今回は，HRpQCTを用いた有限要素法により強度に関連した様々な検討がなされている。また，HRpQCTを用いた強度指標と骨折発生との関連について示された点からも重要な論文と考えられる。

東成病院整形外科 野中 藤吾



【図】 健常対照（HC），抗シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）陰性（RA-）および ACPA 陽性（RA+）関節リウマチ（RA）の有限要素法解析による応力分布画像

右と中央の列は RA+ と RA- の女性患者の右の橈骨を表示，左の列は性および年齢が相当する HC を示す。比較のために，完全な μ FEA モデル（下）および橈骨断面（上）を，皮質骨および海綿骨の応力分布の差異を明らかにするために表示した。カラーマップラベルは記載された荷重シナリオに対するフォンミーゼス応力（MPa）を示す。

過去10年と比較して、21世紀には早期関節炎患者の転帰は良くなったのか？ ノーフォーク関節炎登録の結果より

Have the 10-year outcomes of patients with early inflammatory arthritis improved in the new millennium compared with the decade before? Results from the Norfolk Arthritis Register

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

Annals of the Rheumatic Diseases 77 : 848-854, 2018

© Article author (or their employer) 2018. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■目的

10年間隔の2つのコホートにおいて、炎症性多発性関節炎 (IP) 患者の10年間の転帰 (疾患活動性、機能障害、死亡率) を比較することとした。

■方法

1990年から1994年 (コホート1 [C1]) および2000年から2004年 (コホート2 [C2]) にノーフォーク関節炎登録に登録されたIP患者を用いた。人口統計および臨床データは、ベースライン時、1, 2, 3, 5, 7および10年後に収

集された。縦断の疾患活動 (51関節の腫脹/圧痛関節数 [SJC51 / TJC51]) は母集団平均負の二項回帰を用い、縦断の機能障害 (Health Assessment Questionnaire [HAQ]) は一般化された推定方程式解析を用いて、コホート間で比較した。10年死亡のリスクはCoxモデルを用いてコホート間で比較した。心血管疾患 (CVD) 死亡のリスクは競合リスク分析を用いてコホート間で比較した。一般集団の死亡リスクの変化で調整した死亡率係数 (MRR) はポアソン回帰を用いて計算した。

【表】 コホート1とコホート2の間での時間経過における死亡リスク、腫脹関節、圧痛関節、機能障害の比較

	N (number of events)	Age-adjusted and gender-adjusted, HR/SHR (95% CI)	Adjusted for baseline variables*, HR/SHR (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time-varying smoking, HR/SHR (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time-varying treatment/ smoking, HR/SHR (95% CI)
Mortality risk†					
Patients with IP	1653 (291)	0.76 (0.60 to 0.96)	0.72 (0.56 to 0.95)	0.73 (0.56 to 0.95)	0.77 (0.58 to 1.02)
Patients with RA	961 (178)	0.87 (0.64 to 1.19)	0.83 (0.59 to 1.18)	0.85 (0.60 to 1.20)	0.95 (0.65 to 1.38)
Cancer mortality risk†					
Patients with IP	1653 (91)	0.97 (0.64 to 1.49)	1.06 (0.66 to 1.73)	1.06 (0.65 to 1.72)	1.04 (0.60 to 1.77)
Patients with RA	961 (55)	1.03 (0.60 to 1.79)	1.25 (0.67 to 2.32)	1.26 (0.67 to 2.35)	1.26 (0.60 to 2.62)
CVD mortality risk†					
Patients with IP	1653 (106)	0.61 (0.40 to 0.93)	0.58 (0.37 to 0.93)	0.53 (0.33 to 0.84)	0.61 (0.37 to 0.99)
Patients with RA	961 (68)	0.69 (0.41 to 1.18)	0.61 (0.34 to 1.12)	0.61 (0.34 to 1.12)	0.79 (0.41 to 1.52)
Respiratory disease mortality risk†					
Patients with IP	1653 (43)	1.26 (0.67 to 2.35)	1.33 (0.67 to 2.66)	1.11 (0.54 to 2.28)	1.01 (0.45 to 2.25)
Patients with RA	961 (25)	1.63 (0.75 to 3.53)	1.50 (0.61 to 3.69)	1.54 (0.64 to 3.72)	1.57 (0.62 to 4.00)
	N	Age-adjusted and gender-adjusted, relative difference HR/ SHR (95% CI)	Adjusted for baseline variables*, relative difference (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time- varying smoking, relative difference (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time varying treatment/smoking, relative difference (95% CI)
Swollen joint counts (51)†					
Patients with IP	1653	-34% (-39% to -29%)	-17% (-23% to -10%)	-16% (-23% to -10%)	-15% (-21% to -8%)
Patients with RA	961	-30% (-36% to -23%)	-12% (-20% to -3%)	-11% (-20% to -2%)	-5% (-14% to 6%)
Tender joint counts (51)†					
Patients with IP	1653	-3% (-11% to 5%)	1% (-7% to 10%)	1% (-7% to 10%)	-2% (-10% to 7%)
Patients with RA	961	0% (-10% to 12%)	-4% (-14% to 7%)	-4% (-14% to 8%)	-5% (-15% to 6%)
	N	Age-adjusted and gender-adjusted, mean difference (95% CI)	Adjusted for baseline variables*, mean difference (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time- varying smoking, mean difference (95% CI)	Adjusted for baseline variables* and time-varying treatment/smoking, mean difference (95% CI)
HAQ scores†					
Patients with IP	1651	0.09 (0.03 to 0.16)	0.05 (-0.00 to 0.10)	0.05 (-0.00 to 0.10)	0.01 (-0.05 to 0.06)
Patients with RA	960	0.08 (-0.01 to 0.17)	0.01 (-0.06 to 0.08)	0.01 (-0.06 to 0.08)	-0.05 (-0.12 to 0.02)

コホート1は、すべてのモデルの参照カテゴリ。

*年齢、性、発症からベースラインまでの時間、リウマトイド因子、抗環状シトルリン化タンパク抗体、喫煙状態、HAQ、腫脹/圧痛関節数(51)、CRP、sDMARDs使用状況およびDAS28で調整したベースライン変数。

†死亡リスクはCox比例ハザードモデルを用い、癌/CVD/呼吸器疾患の死亡リスクは競合リスク回帰を用い、腫脹および圧痛関節数は母集団平均の負の二項回帰を用い、HAQスコアは一般化された推定方程式解析を用いてモデル化された。

CVD、心血管疾患; HAQ、Health Assessment Questionnaire; IP、炎症性多発性関節炎; RA、関節リウマチ; sDMARD、合成疾患修飾抗リウマチ薬; SHR、サブハザード比

Keywords 炎症性多発性関節炎、関節リウマチ、疾患活動性、機能障害、死亡リスク

[本文目次](#)

■結果

合計で1,653人の患者が含まれていた (C1 = 1,022, C2 = 631)。C2の患者は10年間でC1よりもSJC51が17%低かったが (95% CIは-23%から-10%), TJC51およびHAQは同等であった (表)。C2患者は、C1と比較して全原因およびCVD死亡のリスクが低下していた (全原因: HR 0.72, 95% CI 0.56 ~ 0.95, CVD: サブハザード比 0.58, 95% CI 0.37 ~ 0.93) (表)。一般集団における死亡リスクの変化を考慮すると死亡率の有意差はなかった (全原因: MRR 0.78, 95% CI 0.56 ~ 1.10, CVD: MRR 0.77, 95% CI 0.48 ~ 1.24)。

■結論

21世紀に入り疾患活動性は有意に改善されたが、機能障害や死亡率は変わらなかった。

■コメント■

関節リウマチなどの炎症性疾患では早期診断、そして生物学的製剤などによる積極的な治療によりいわゆるパラダイムシフトを起こしたが、さらに機能障害や死亡率を改善する工夫が必要であると考ええる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

若年性特発性関節炎 (JIA) に罹患した患者の再発の予測因子としてのベースライン超音波検査

Baseline ultrasound examination as possible predictor of relapse in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA)

De Lucia O, Ravagnani V, Pregnolato F, Hila A, Pontikaki I, Gattinara M, Romano M, Gerloni V, Pieropan S, Murgo A, Rossini M, Cimaz R, and Meroni PL

Annals of the Rheumatic Diseases. First published: February 6, 2018.
doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211696.

© Article author (or their employer) 2018. Produced by BMJ Publishing Group Ltd (& EULAR) under licence.

■ 目的

若年性特発性関節炎 (JIA) 患者における関節の超音波検査と臨床評価との間の関連を明らかにし、臨床的に非活動性の患者において超音波検査によって検出された滑膜炎が再発を予測できるかどうかを評価することを目的とした。

■ 方法

88例の連続したJIA患者に44関節の超音波 (US) 評価を行った。JIA患者はすべて最低3ヵ月間は臨床的に非活動性であり、その内訳は46例 (52%) が持続型少関節炎、進展型少関節炎が15例 (17%)、リウマトイド因子陰性多関節炎が15例 (17%)、その他の型のJIAが12例 (14%) であった。試験開始時にUS検査で滑膜肥厚、関節液貯留およびパワードップラー (PD) について調査した。4年間臨床的経過観察を行った。

■ 結果

USの異常は20/88 (22.7%) の患者および38/3,872 (0.98%) の関節で認められた。進展型少関節炎およびリウマトイド因子陰性多関節炎ではUS陰性患者よりもUS陽性患者が多かった (35.0%対11.8%および30.0%対13.2%, $P = 0.005$)。経過観察の4年間で41/88人 (46.6%)

の患者が再発を示した。このうち、ベースライン時には26/68 (38.2%) はUS陰性で、15/20 (75%) はUS陽性であった (表)。治療の変更で調整すると、US検査で異常が認められた場合は再発のリスクが有意に高かった ($OR = 3.8$, 95% CI 1.2 ~ 11.5)。グレースケールとPDの組み合わせは、グレースケール単独 (33%, 6/18) よりもはるかに高い再発予測値 (65%, 13/20) を示した、

■ 結論

US異常は個々の患者レベルでの再発の強力な予測因子である。治療とは無関係にUS陽性患者の再発リスクはUS陰性患者のほぼ4倍であった。US異常がある患者の場合、国際リウマチ学会およびウォーレス分類にかかわらず注意深く経過を追うべきである。

■ コメント ■

JIAは現在7病型に細分され、それぞれ異なる病態や予後を示し治療法も異なる。今回の研究では病型にかかわらずUSが再発のリスクを左右する重要な検査となることが示された。成人RAと同様にJIAでもUS所見が治療継続の指標となり得る貴重な論文である。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

【表】 フォローアップ終了時の転機および超音波検査異常により階層化された88例の非活動患者の主な臨床的特徴

	Overall patients (n=88)	Patients with inactive disease (n=47)		Patients with synovitis flare (n=41)	
		US-negative (n=42)	US-positive (n=5)	US-negative (n=26)	US-positive (n=15)
ILAR category					
PO JIA, n (%)	46 (52.3)	24 (57.1)	1 (20.0)	15 (57.7)	6 (40.0)
EO JIA, n (%)	15 (17.0)	4 (9.5)	2 (40.0)	4 (15.4)	5 (33.3)
RF-negative JIA, n (%)	15 (17.0)	7 (16.7)	2 (40.0)	2 (7.7)	4(26.7)
Other	12 (13.6)	7 (16.7)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)
Wallace criteria					
CR, n (%)	28 (31.8)	20 (47.6)	0 (0.0)	6 (23.1)	2 (13.3)
CRM, n (%)	47 (53.4)	17 (40.5)	2 (40.0)	18(69.2)	10(66.7)
ID, n (%)	13 (14.8)	5 (11.9)	3 (60.0)	2 (7.7)	3 (20.0)

CR, 投薬なしによる臨床的寛解; CRM, 投薬下での臨床的寛解; EO, 進展型少関節炎; ID, 非活動性疾患; ILAR, 国際リウマチ学会; PO, 持続型少関節炎; RF, リウマトイド因子陰性多関節炎; US, 超音波

Keywords 若年性特発性関節炎, 超音波検査, 再発, 予測因子

[本文目次](#)

転写因子 scleraxis は大人マウスの腱創傷治癒における腱前駆細胞の分化方向決定に重要な貢献をする

Transcription factor scleraxis vitally contributes to progenitor lineage direction in wound healing of adult tendon in mice

Sakabe T, Sakai K, Maeda T, Sunaga A, Furuta N, Schweitzer R, Sasaki T and Sakai T

The Journal of Biological Chemistry 293 : 5766-5780, 2018

© 2018 Sakabe et al.

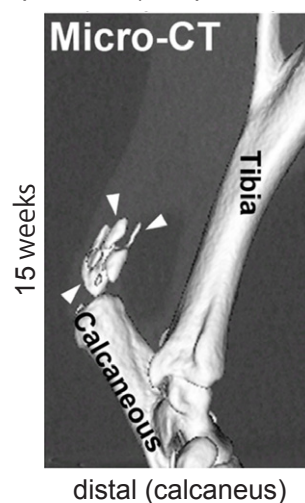
背景・目的

腱は筋肉から骨へ機械的負荷を伝える結合組織の集合体である。scleraxis (Scx) は筋肉、骨前駆細胞および成熟腱細胞に特異的に発現する転写因子である。Scx ノックアウト (KO) マウスでは成長過程で腱の実質欠損を生じるが、成長が終了した大人の腱における Scx の機能については未だ解明されていない。本研究では、ScxGFP トランスジェニック (ScxGFP) マウスとアキレス腱特異的 Scx KO (scx-Achilles KO) マウスを用い、腱の創傷治癒における Scx の役割について検討した。

方法・結果

1. アキレス腱を部分切断すると、切断3時間後で切断部の ScxGFP 陽性アキレス腱細胞数は減少し、TUNEL 陽性細胞が観察された。切断2日後では、切断部は無細胞領域となった。その後、切断部に近接した疎性結合組織パラテノンで細胞が肥厚し、1週後にパラテノンから切断部への細胞の流入を認めた。この細胞は ScxGFP を発現し、4週後切断部は ScxGFP 細胞で満たされた。
2. アキレス腱部分切断後2週で切断部にはⅢ型コラーゲンが沈着し、コラーゲン架橋が形成された。このⅢ型コラーゲン線維と同じ部位に切断部を取り囲む ScxGFP 陽性アキレス腱細胞が局在した。切断後4週には、Ⅲ型コラーゲン線維はⅠ型コラーゲン線維に置換された。同部位には、コラーゲンの集積を制御するファイブロモデュリンや、軟骨オリゴマー基質タンパク質 COMP も観察された。腱切断部の ScxGFP 細胞がコラーゲン産生と細胞外器質 (ECM) のリモデリングに関わる重要な細胞であることが示唆された。
3. 切断後2週の腱組織には、PECAM⁺ 血管内皮細胞や CD18⁺ 骨髄間質細胞はほとんど観察されず、Sca-1⁺ 腱前駆細胞が観察された。損傷のないアキレス腱では、Sca-1⁺ 腱前駆細胞は Ki67⁻ ScxGFP⁻ であり腱傍組織にのみ存在したが、腱切断後には Sca-1⁺ Ki67⁺ ScxGFP⁺ 成熟腱細胞に分化し、腱傍組織から腱内部への侵入がみられた。

proximal (triceps muscle)



【図】 scx-Achilles KO マウスのアキレス腱部分切断後15週でのμCT画像
病変部の異所性骨化が認められる(矢印)。

4. scx^{flax/flax} マウス由来腱前駆細胞にアデノウイルスで Cre リコンビナーゼを形質導入し、scx 欠損腱前駆細胞を作成した。親株に比べ、scx 欠損腱前駆細胞は自己修復能が高く、軟骨細胞や脂肪細胞に分化し、その分化能は親株より高かった。しかし骨細胞分化能には差がなかった。
5. scx^{flax/flax}/ScxGFP マウスのアキレス腱に、局所注射により Cre リコンビナーゼを形質導入することで scx-Achilles KO マウスを作成し、腱部分切断の修復を観察した。scx-Achilles KO マウスでも、Sca-1⁺ 腱前駆細胞のパラテノンから切断部への遊走はみられたが、切断4週後でも Sca-1 を消失し ScxGFP を発現する成熟腱細胞には分化しなかった。また、Ⅲ型コラーゲン線維のⅠ型コラーゲン線維への置換、さらにファイブロモデュリン、COMP の発現もみられなかった。
6. 切断4週後の scx-Achilles KO マウスの腱切断部では、アルシアンブルーに染色され、Ⅱ型コラーゲンとアグリカンを発現する軟骨様組織が観察された。

Keywords アキレス腱, 創傷治癒, 異所性骨化, scleraxis

[本文目次](#)

切断8週後まで経過観察すると、腱切断部の軟骨様細胞周囲に異所性骨化がみられた(図)。Scx を欠損すると腱前駆細胞は軟骨細胞に分化すると考えられた。

7. Scx と Sox9 を介する軟骨形成との関係について、Scx 欠損腱前駆細胞に *scx* 全長、*scx* 変異遺伝子を導入し検討した。コントロールに比べ、Scx 欠損腱前駆細胞の Sox9 mRNA は1.6倍高発現であり、*scx* 変異遺伝子導入でも Sox9 mRNA は1.4倍に上昇した。逆に全長 *scx* を過剰発現させると、Sox9 mRNA の発現は低下した。Scx 発現の維持、促進は腱前駆細胞の軟骨への分化を抑制するために重要であり腱損傷の治癒障害を改善できる可能性が考えられた。

■結論

腱の創傷治癒において、Scx が腱前駆細胞からの成熟腱細胞への分化を決定する重大な因子であることが示された。腱の修復を促進させる治療戦略を立案する上で腱前駆細胞の Scx が重要な標的となると考えられた。

■コメント■

Scx という腱の形成をコントロールする分子について、*in vivo* で興味深い多くの現象を示した論文であるが、分子機序の詳細についてはまだ不明な点が残されている。本論文では腱の創傷治癒遅延の回復に主眼を置いているが、異所性骨化や腱前駆細胞からの分化制御メカニズムの解明は分化異常による骨格の難病治療にも導入できると期待される。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

線維芽細胞／脂肪細胞共通前駆細胞 (FAP) におけるアクチビンシグナルは進行性骨化性線維異形成症を引き起こす

Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ, Jr., Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, and Goldhamer DJ

Nature Communications 9 : 471, 2018

© The Author(s) 2018

■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異所性骨化が誘導される希少疾患で、BMP1型受容体の ACVR1 遺伝子の変異 ACVR1 (R206H) が原因である。骨格筋には、筋線維だけでなく前駆細胞の筋衛星細胞、筋芽細胞、線維芽細胞／脂肪細胞共通前駆細胞 (FAP)、血管を構成する細胞など多くの細胞が存在するが、この中のどの細胞が異所性骨化に際して軟骨細胞や骨芽細胞に分化するかは十分理解されていない。

■方法と結果

著者らは、異所性骨化の責任細胞を同定するために、遺伝子改変マウス (*Acvr1^{tnR206H}* マウス) を作製した。このマウスのゲノム DNA には R206H の変異が導入され、さらに、当該変異を含む exon 5 の前方に loxP-tdTomato-polyA-loxP が挿入されている。その結果、Cre を発現しない細胞は *Acvr1^{R206H}* を発現せず、代わりに tdTomato を発現する。Cre を発現する細胞では *Acvr1^{R206H}* が発現し tdTomato は発現しない。このマウスと Cre 依存的に GFP を発現する *R26^{NG}* マウスを交配した。この、Cre 依存的に変異 ACVR1 を発現し、遺伝子組換えを蛍光により検出できるマウス (*Acvr1^{tnR206H}* マウス) と各種組織特異的 Cre: *Myod1^{iCre}*; *Cdh5*-Cre (VE-Cadherin-Cre); *Tek*-Cre (Tie2-Cre); *Pdgfra*-Cre (*Pdgfra*-Cre) を発現するマウスを交配し、得られたマウスにおける異所性骨化を誘導した。異所性骨化は通常

飼育下で自然発生的に誘導されるものと、外力またはカルディオトキシンの投与による筋損傷で誘導されるものを評価した。

Tie2-Cre により FAP、血管内皮細胞、造血系前駆細胞に *Acvr1^{R206H}* を発現させたマウスと、*Pdgfra*-Cre で神経外胚葉や間葉組織で *Acvr1^{R206H}* を発現させたマウスでは異所性骨化を高い割合で自然発症し、筋損傷でも誘導された (表)。一方、*Myod1^{iCre}* で筋芽細胞特異的に *Acvr1^{R206H}* を発現させたマウスと VE-Cadherin-Cre により血管内皮細胞、造血系前駆細胞に *Acvr1^{R206H}* を発現させたマウスでは異所性骨化は全く誘導されなかった (表)。これらのマウスの表現型から、FAP における BMP 受容体の変異が異所性骨化に重要であることが示された。

近年 FOP における異所性骨化時には、通常と異なりアクチビン A が ACVR1 に対するリガンドとして機能することが示された (Hino, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015 など)。筆者らの作出したマウスの *Acvr1^{R206H}* を発現する FAP も *in vitro* と *in vivo* の両方でアクチビン A により SMAD1/5/8 のリン酸化が促進し、骨芽細胞分化が促進し、異所性骨化が誘導されることが示された (図)。

■結論

FAP における BMP 受容体の変異とアクチビン A によるシグナルが異所性骨化に重要であることが示された。

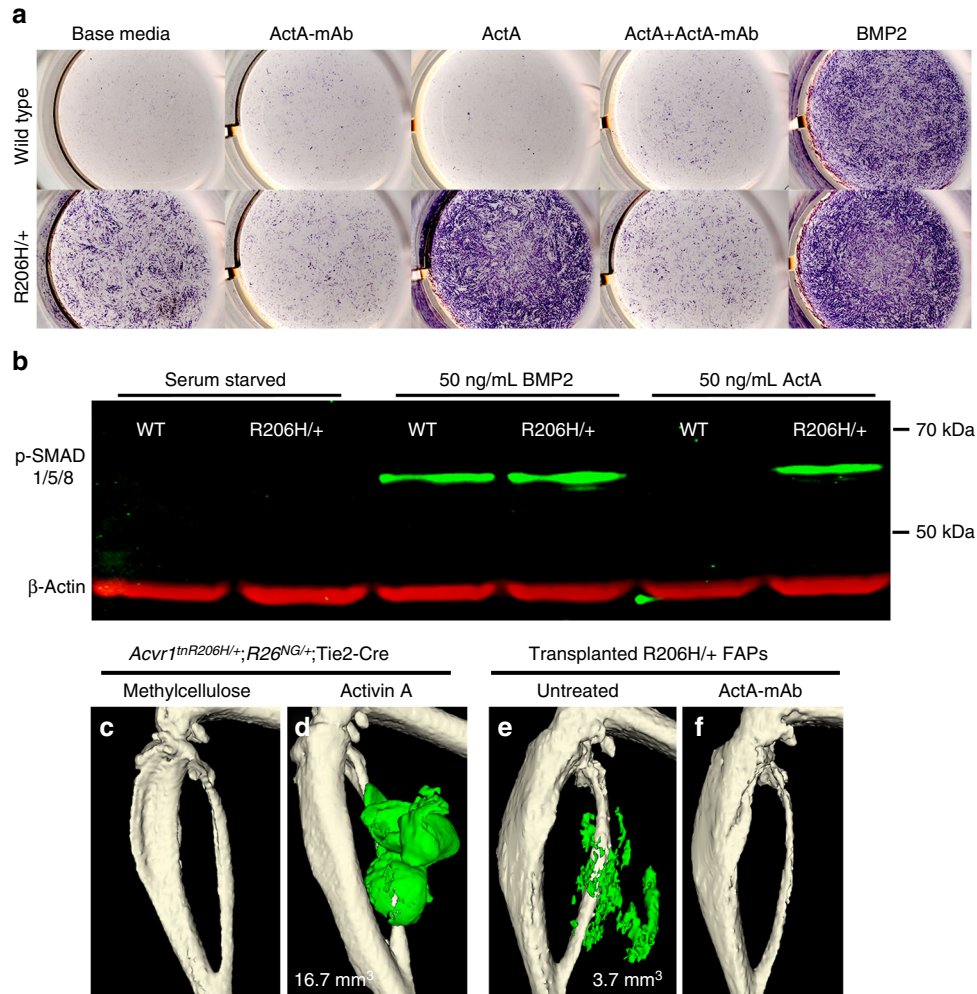
【表】各遺伝子改変マウスにおける異所性骨化の自然発症および筋損傷により異所性骨化が誘導される割合

Cre lines	Specificity	Spontaneous HO	Injury-induced HO
Wild Type	N/A	0/15	0/25
<i>Myod1^{iCre}</i>	Satellite cells, myoblasts, muscle fibers	0/9	0/12
VE-Cadherin-Cre	Endothelium, hematopoietic progenitors	0/11	0/15
Tie2-Cre	FAPs, endothelium, hematopoietic progenitors	12/15	42/42
<i>Pdgfra</i> -Cre	FAPs and periosteum (present study), neuroectoderm, mesenchyme	35/35	7/7

Keywords

進行性骨化性線維異形成症 (FOP), 線維芽細胞 / 脂肪細胞共通前駆細胞 (FAP), アクチビン

[本文目次](#)



【図】 *Acvr1*^{R206H}を発現するFAPはアクチビン刺激に応答し、骨を形成する

Acvr1^{R206H}を発現するFAPと野生型のFAPを骨芽細胞分化条件下で培養した。a: アクチビンAを添加した時、野生型FAPでは骨芽細胞分化は誘導されなかったが、変異FAPでは骨芽細胞分化が亢進した。b: アクチビンA添加により、野生型FAPではSMADリン酸化は誘導されなかったが、変異FAPではSMADのリン酸化が見出された。c, d: Tie-2-Cre 依存的に *Acvr1*^{R206H}を発現するマウスの前脛骨筋にアクチビンAを注射投与したところ、異所性骨が誘導された。e, f: SCID マウスの前脛骨筋に *Acvr1*^{R206H}を発現するFAPを移植したところ異所性骨が誘導されるが、アクチビンAに対する中和抗体の投与により異所性骨化が抑制された。

コメント

FOPにおける骨格筋間質細胞については既報 (Dey, *Sci. Transl. Med.*, 2016) でも検討されたが、骨格筋のどの細胞集団が骨化に重要なかが示されていなかった。骨格筋の細胞サブセットの詳細な解析から、骨格筋間質には様々な細胞が含まれることが示され、その中で脂肪化や組織修復に重要な細胞としてFAPは同定された (Joe, *Nat. Cell Biol.*, 2010; Uezumi, *Nat. Cell Biol.*, 2014)。本研究でFAPは骨芽細胞や軟骨細胞にも分化することが示された。今回の解析では特異性が低いマーカーの組み合わせによりFAPの重要性を示しており、FAP特異的Creを用いた実験により裏付けを行うことが重要である。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 小野 岳人

骨芽細胞系細胞のHIFシグナルは全身性に乳がんの増大と転移を促進する

HIF signaling in osteoblast-lineage cells promotes systemic breast cancer growth and metastasis in mice

Devignes C-S, Aslan Y, Brenot A, Devillers A, Schepers K, Fabre S, Chou J, Casbon A-J, Werb Z, and Provot S

Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 115 : E992-E1001, 2018

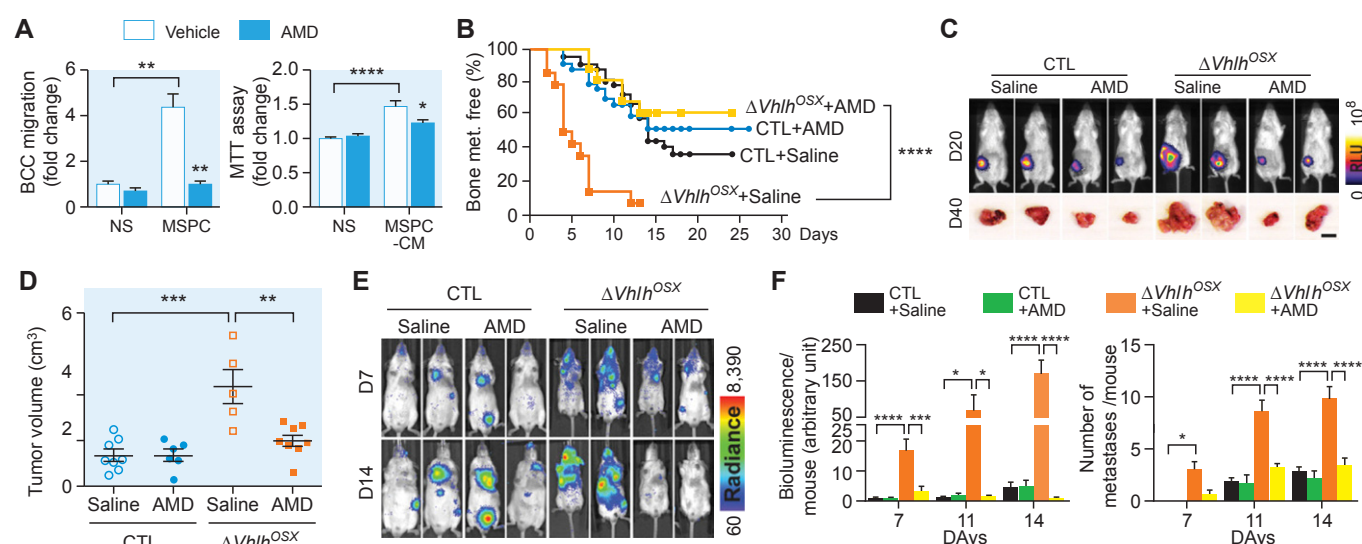
© 2018 Published under the PNAS license.

■目的・背景

骨は低酸素状態 (hypoxic) であり, その不利な状況に対応して骨恒常性を維持するため骨芽細胞は hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1 α) を発現する。また近年骨芽細胞は局所での骨形成のみならず多様な全身的生理機能を制御することが明らかにされている。一方, 骨芽細胞は C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12) および RANKL の発現により乳がんの増大や転移を促進することも示されている。本研究では hypoxic な環境下で活性化される骨芽細胞の HIF シグナルが乳がんの骨転移, 腫瘍増大, ならびに全身性の播種に及ぼす影響について検討した。

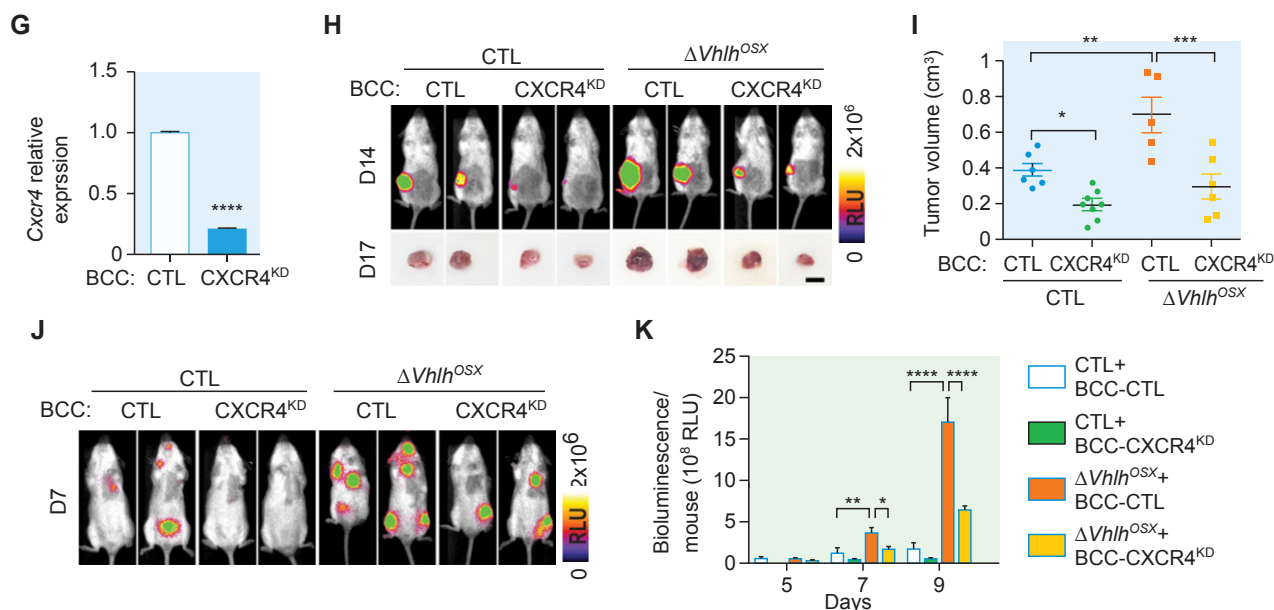
■方法・結果

1. GFP とルシフェラーゼを導入した乳がん細胞 (BCC-GFP::LUC) を心内注射した5日後には, 乳がん細胞はオステリックス陽性 (Osx⁺), かつ hypoxic で HIF1 α 発現の高い骨芽細胞前駆細胞 (OPC) が豊富に存在する軟骨成長板直下の海綿骨に集まった。
2. Osx プロモーター支配下で GFP-Cre を発現するマウス (Osx-Cre::GFP) と Hif1 α floxed マウスとを掛け合わせた Δ Hif1 α ^{OSX} マウスでは BCC-GFP::LUC の心注, あるいは乳腺移植による骨転移はコントロールに比べ減少した。
3. Osx-Cre::GFP マウスと HIF のプロテアゾームでの分解に関わる von Hippel Lindau (Vhlh) floxed マウスとを掛け合わせた Δ Vhlh α ^{OSX} マウスでは心注, あるいは乳腺移植による骨転移はコントロールに比べ増加した。
4. Δ Hif1 α ^{OSX} マウスでは乳腺の腫瘍はコントロールに比べ小さく, がん細胞の増殖は低く, 逆に Δ Vhlh α ^{OSX} マウスでは腫瘍はコントロールに比べ大きく, がん細胞の増殖も高かった。
5. Δ Vhlh α ^{OSX} マウスにおいて BCC-GFP::LUC は乳腺移植直後より腫瘍が増大するより前に下顎骨と唾液腺に転移した。
6. 静注により Δ Hif1 α ^{OSX} マウスではコントロールに比べ



【図】骨が調節する乳がんの増大と転移における CXCL12-CXCR4 シグナルの関与

A: CXCR4 阻害剤 AMD3100 存在下, 非存在下で MSPC (左), あるいはその培養上清で刺激された BCC-GFP::LUC 乳がん細胞の運動と増殖。 **B**: 生食, あるいは AMD3100 を投与されたコントロールマウスおよび Δ Vhlh α ^{OSX} マウスに心注された BCC-GFP::LUC 乳がん細胞の骨転移に対する Kaplan-Meier 解析。 **C**: 乳腺移植後の BCC-GFP::LUC 乳がんの代表的な生物発光イメージと腫瘍の写真。 **D**: C の定量データ (移植 40 日後)。 **E**: 心注された BCC-GFP::LUC 乳がん細胞の全身的転移の生物発光イメージ。 上段: 移植 7 日後; 下段: 移植 14 日後。 **F**: E の定量データ。



【図】骨が調節する乳がんの増大と転移におけるCXCL12-CXCR4シグナルの関与
G：コントロールとCxcr4に対するshRNAが導入されたBCC-GFP::LUC乳がん細胞におけるCxcr4 mRNAの発現。**H**：コントロールマウスの乳腺に移植後17日目のBCC-コントロールとBCC- CXCR4^{KD}乳がん細胞の生物発光イメージと腫瘍の写真。**I**：Hの定量データ。**J**：コントロールマウス、あるいはΔVhlh^{OSX}マウスに心注7日目のBCC-コントロールとBCC- CXCR4^{KD}乳がん細胞の生物発光イメージ。**K**：Jの定量データ

肺転移が低下し、ΔVhlh^{OSX}マウスでは増加した。また心注による骨と肺以外の臓器への転移もΔHif1a^{OSX}マウスでは低下し、ΔVhlh^{OSX}マウスでは増加した。

7. HIF2αでも同様の実験を行ったが、HIF1αのような効果は得られなかった。
8. 破骨細胞の関与を検討するためにビスホスホネート、アレンドロネート (ALN)、を投与したところコントロールマウスでは骨転移は抑制された。しかしΔVhlh^{OSX}マウスではALNは骨転移および乳腺腫瘍の増大に影響しなかった。
9. HIFはVEGF発現を促進するが、VEGFは乳腺腫瘍の増大や全身臓器への転移に関与しなかった。
10. 膜を隔てて間葉系幹細胞 (MSPC) と乳がん細胞とを共培養すると乳がん細胞の増殖と運動は促進された。ΔHif1a^{OSX}マウス由来のMSPCではこの効果が低下し、ΔVhlh^{OSX}マウス由来のMSPCでは増加した。
11. Hypoxiaは骨でのCXCL12の発現を高めたが、ΔHif1a^{OSX}マウス由来の骨では発現は増加しなかった。
12. ΔVhlh^{OSX}マウスの骨ではコントロールの骨と比べCXCL12⁺OPCとOx⁺細胞が増加し、またマウス血中のCXCL12濃度も上昇していたが、ΔHif1a^{OSX}マウスの骨ではいずれも減少していた。
13. siCxcl12を導入したMSPCでは共培養による乳がん細胞の増殖および運動促進効果は弱まった。
14. CXCL12の受容体としてCXCR4とCXCR7があるが、乳がん細胞ではCXCR4の発現が高かった。CXCR4

の阻害剤AMD3100は共培養においてMSPCによる乳がん細胞の増殖および運動促進効果を阻害した(図)。さらにΔVhlh^{OSX}マウスで見られた骨転移の増加、乳腺腫瘍の増大、ならびに他の臓器への転移増加をコントロールと同程度まで抑制した(図)。

15. shRNAによりCXCR4をノックダウンした乳がん細胞(BCC-CXCR4^{KD})をΔVhlh^{OSX}マウスに接種すると腫瘍の増大は減少した(図)。野生型マウスにBCC-CXCR4^{KD}を接種した場合も腫瘍増大は抑制された(図)。

■結論

本研究により、従来認識されていなかったhypoxicな骨芽細胞ニッチが腫瘍増大に重要な役割を演じること、さらに骨が全身性に腫瘍環境を制御することが明らかとなった。乳がんの増大や全身的転移の治療を考える上で骨がターゲットとなる可能性がある。

■コメント■

Hypoxicな骨環境でのHIF-CXCL2シグナルが乳がん細胞のCXCR4受容体を活性化して骨転移、乳腺での腫瘍増大、ならびに骨以外の臓器への全身性転移を促進することを実験的に示し、乳がんの進展における骨の新たな機能を示唆した興味深い研究である。しかしながら治療的観点からはPTHなどの骨形成性促進剤が乳がんの進展を促進する可能性があり、その点を克服できるかがポイントになると思われる。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

骨芽細胞から骨細胞への移行における古典的Wntシグナルとのクロストークを介したNotchによる骨細胞分化の調節作用

The regulatory roles of Notch in osteocyte differentiation via the crosstalk with canonical Wnt pathways during the transition of osteoblasts to osteocytes

Shao J, Zhou Y, and Xiao Y

Bone 108 : 165-178, 2018

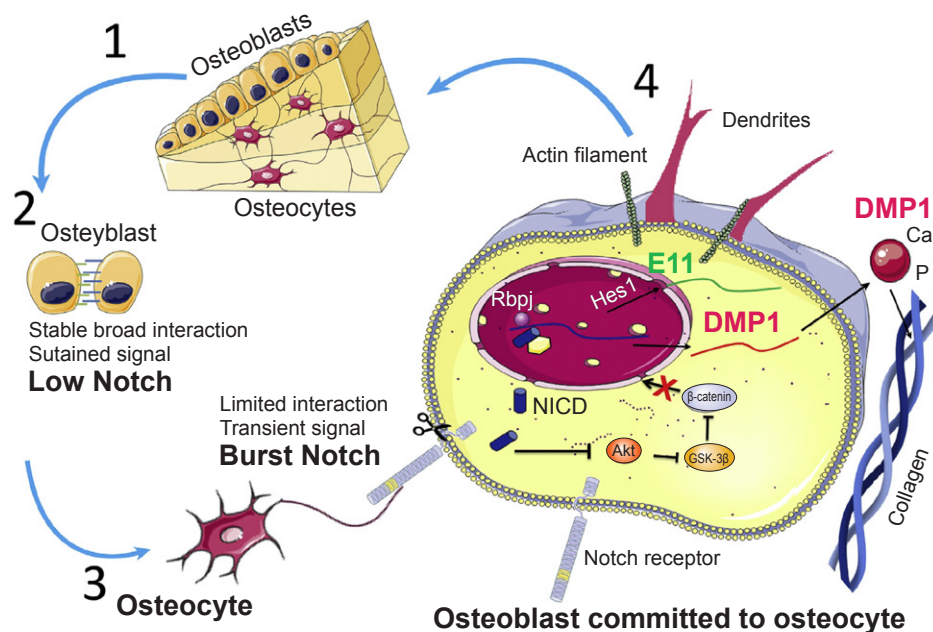
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved

■背景

骨芽細胞は自らが作り出す基質に埋没しながら骨細胞へと分化するが、この過程には古典的Wntシグナルなどいくつかの分子による制御機構が明らかにされている。Notchシグナルは発生過程において細胞の増殖や分化を制御する極めて重要なシグナルであり、これまで骨芽細胞分化に関わっていることが報告されていた。しかし、骨細胞分化におけるNotchシグナルの意義について、詳細は不明であった。

■方法と結果

ラット骨髄由来間葉系幹細胞(rBMSCs)の骨細胞様分化誘導後の細胞増殖は、1～3日目では細胞増殖率が4割と高い一方、7日目では増殖率が1割以下と大きく低下していた。またラット大腿骨の免疫染色において、細胞増殖マーカーであるKi-67やPCNAは、骨芽細胞で陽性、骨細胞で陰性であった。そこで古典的WntシグナルのアクチベーターであるLiClおよびNotchの膜貫通ドメインの切断・シグナル伝達を促す酵素、 γ -セクレターゼの阻害剤DAPTを添加してrBMSCsの骨細胞分化誘導を行ったところ、7日目では変化なかったが、14日目では増殖率が、LiClで2割、DAPTで4割に戻った。従って、Notchシグナルは後期骨芽細胞において、細胞の増殖抑制に関わることが示唆された。またrBMSCsの骨細胞様分化に伴い、Wntシグナルの下流メディエーターである β -カテニンのタンパク質量の減少およびNotchの標的遺伝子であるHes1の発現が増加した。さらにLiClやDAPT処理により、石灰化やDmp1およびE11発現の減少、すなわち骨細胞様分化が抑制された。rBMSCsの免疫蛍光



【図】骨細胞分化におけるNotchシグナルの作用機序

後期骨芽細胞において、Notchの刺激が入ると下流のAkt-GSK-3 β カスケードを介した β -カテニンの分解が促進する。一方、切り出されたNotchの細胞内ドメイン(NICD)の核移行によりRbpjによるHes1の転写が活性化し、E11の発現を上昇させる。Hes1非依存的なDmp1の発現上昇およびWntシグナルの抑制により、骨細胞分化が促進する。

染色により、初期の骨細胞マーカーであるE11はKi-67陰性の骨細胞に発現しており、このrBMSCsに転写因子Hes1を過剰発現させるとE11の発現は上昇したが、Dmp1の発現は変わらなかった。一方、Notch細胞外領域を認識する抗体を用いた刺激では、E11、Dmp1共に発現は上昇した。さらにレポーターアッセイにより、ヒトE11プロモーター(762 bp)にルシフェラーゼを繋いだ発現ベクターを遺伝子導入した骨細胞様細胞株(IDG-SW3細胞)において、抗Notch抗体刺激やHes1の過剰発現によって、そのプロモーター活性が上昇した。これらの結果から、骨細胞様分化においてNotchシグナルはHes1の転写活性を介してE11の発現を制御していることが示唆された。IDG-SW3細胞を用いた分化21日後の骨細胞様細胞において、DAPT処理によりNotch下流のシグナル分子であるAktリン酸化の亢進、これに続くリン酸化GSK-3 β の減少、 β -カテニンの増加を呈した。

また著者らは抗Notch抗体刺激により、リン酸化Aktの抑制、リン酸化GSK-3 β の増加、 β -カテニンの減少が誘導されることも確認している。さらにrBMSCsの骨細胞様分化においてDAPT添加することでも、リン酸化GSK-3 β 減少と β -カテニン増加の傾向を示した。一方LiCl添加により、 β -カテニンの増加とHes1の発現が減少したことから、Wntシグナル下流で作用する β -カテニンはNotch-Akt-GSK-3 β - β -カテニンカスケードとクロストークすることで、骨細胞分化を制御していることが明らかとなった。

■結論

後期骨芽細胞から骨細胞への分化過程において、Notchシグナルは細胞増殖を抑制し、骨細胞分化を促進させる重要なシグナルであること、Hes1の転写活性を介してE11の発現を制御すること、下流のAkt-GSK-3 β シグナルカスケードを経て β -カテニン量を減少させることで骨細胞分化を促すことが明らかになった(図)。

■コメント■

骨細胞分化におけるNotchシグナルの重要性を示すとともに、Hes1を介したE11の発現制御機序が明確に示されている。個体レベルでのNotch-Hes1-E11シグナルカスケードの重要性について、またNotchシグナルによるHes1を介さないDmplの発現制御機序についてなど、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

レプチン非依存的に脂肪量を制御する体重の恒常系

Body weight homeostat that regulates fat mass independently of leptin in rats and mice

Jansson J-O, Palsdottir V, Hägg DA, Schéle E, Dickson SL, Anesten F, Bake T, Montelius M, Bellman J, Johansson ME, Cone RD, Drucker DJ, Wu J, Aleksic B, Törnqvist AE, Sjögren K, Gustafsson J-Å, Windahl SH, and Ohlsson C

Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. 115 : 427-432, 2018

© 2018 National Academy of Sciences. PNAS is not responsible for the accuracy of this translation.

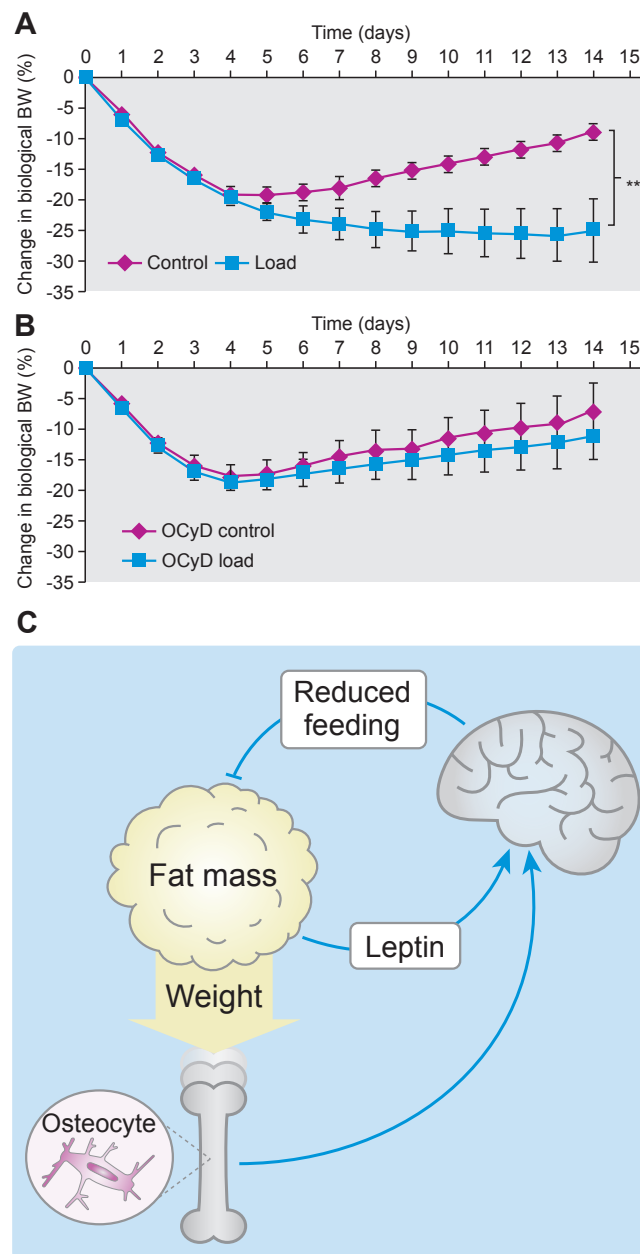
背景

疫学的研究によって、座っている時間が長いほど肥満や糖尿病、循環器系疾患リスクが上昇することが示されている一方、そのメカニズムは不明であった。著者らは脂肪量に影響を及ぼす体重を制御する恒常系が存在するのではないかと考えた。

方法と結果

著者らは食餌誘導性肥満を起こしたラットとマウスの腹部に、体重の15%の重量のカプセルを植え付けたところ、ラット・マウスのどちらにおいても負荷の上昇によって体重が減少することを発見した。これらの動物では負荷の増加によって白色脂肪組織や血中レプチン量が低下していた一方、褐色脂肪組織での *Ucp1* 発現や、エネルギー消費量、呼吸商や運動活性に変化はみられなかった。著者らは負荷の上昇による体重減少の原因として食餌摂取量の低下を同定した。また、体重負荷によって、インスリン感受性やグルコース抵抗性を改善することも明らかになった。この体重減少はレプチンを欠損した *ob/ob* マウスや、野生型マウスにレプチンを投与してもコントロールマウスと同程度観察されたことから、体重の恒常系としてレプチン非依存的な脂肪量制御のための2つの独立した機構が存在する可能性が示唆された。

さらに著者らは、骨細胞が骨への負荷の変化を感知することが知られていることから、*Dmp1-Cre* と *iDTR* マウスを交配し、ジフテリア毒素を投与することによって骨細胞（および後期骨芽細胞）除去マウスを作製し同様の実験を行った。これらのマウスでは負荷増加による体重減少が誘導されず、骨格筋だけでなく白色脂肪組織や血中レプチン濃度も減少しなかった（図A, B）。これらの知見は負荷による体重の抑制が骨細胞に依存することを明らかにした。一方、負荷増加による骨でのオステオカルシンやリポカリン2の発現、血中のオステオカルシン、テストステロン、リポカリン2の濃度に対する影響は観察されなかったことから、主な骨由来の既知因子が骨細胞依存的な体重増加感知機構には関与していないことが示された。



【図】骨細胞を介した負荷増加による体重減少

A, B: コントロールマウス(A)と骨細胞欠失マウス(OCyD)(B)の腹腔におもりを埋め込み、体重を15%増加させた後の体重の変化率。エラーバーは±SEM。** $P < 0.01$ 。C: 体脂肪の恒常性制御に関わる2つの異なるメカニズム。これまでに知られていた脂肪由来のレプチンを介した食欲と脂肪量減少に加え、脂肪量の増加による負荷増加によって誘導される骨細胞を介した恒常系の存在が示唆された。

さらに、グレリン受容体欠損マウスやGLP-1受容体欠損マウス、MC4R遺伝子欠損マウスでも体重負荷増加によって体重減少が誘導されたことから、消化管からの視床下部を介した脂肪制御シグナルに依存的ではないことが証明された。また、エストロゲン受容体 (ER) α は体脂肪量と骨量の制御に関わるが、ER α 欠損マウスを用いた結果から、体重負荷増加によって誘導される体重の制御には不要であることも示された。

■結論

本研究によって体重の上昇が体重負荷のかかる骨に存在する骨細胞依存的なセンサーを活性化し、それによって求心性のシグナルを誘導することで体重を減少させる可能性が示唆された。この発見はレプチン非依存的に脂肪量を制御する、体重負荷による体重の恒常系 (gravitostat) が存在することを証明した (図C)。

■コメント■

本研究はマウス・ラットにおける食餌誘導性肥満状態でのレプチン非依存的な脂肪量を制御する体重の恒常系を明らかにした。一方、ヒトでは宇宙滞在や寝たきりによって、(当然その他の生理的ストレス応答も考慮すべきではあるが) 食欲が低下することが知られており、骨細胞由来の食欲抑制性シグナルに関わる分子の実態解明が必要であると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

1) 破骨細胞による骨吸収機構：骨量低下を引き起こすHIV-1の標的

2) HIV 共受容体CCR5は破骨細胞の機能を制御する

1) Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss

2) The HIV co-receptor CCR5 regulates osteoclast function

1) Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A, Pingris K, Soldan V, Thibault C, Capilla F, Al Saati T, Gennero I, Jurdic P, Jolicoeur P, Davignon J-L, Mempel TR, Benichou S, Maridonneau-Parini I, and Verollet C

2) Lee J-W, Hoshino A, Inoue K, Saitou T, Uehara S, Kobayashi Y, Ueha S, Matsushima K, Yamaguchi A, Imai Y, and Iimura TA

1) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 115 : E2556-E2565, 2018

© 2018 National Academy of Sciences. PNAS is not responsible for the accuracy of this translation.

2) *Nature Communications* 8 : 2226, 2017

© The Author(s) 2017

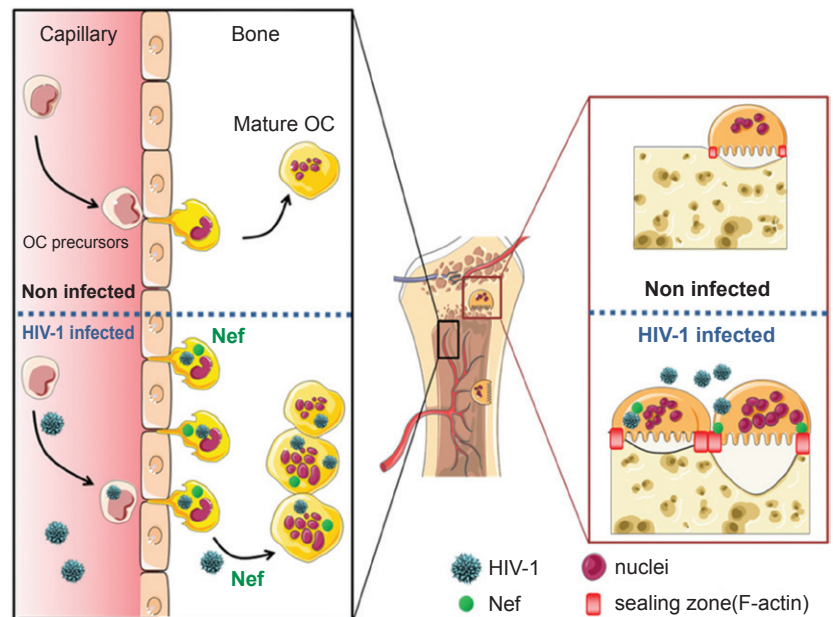
■背景・目的

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) は、ケモカイン受容体の一つであるCCR5を介してCD4陽性リンパ球に感染・侵入し、CD4リンパ球の減少と免疫力の低下を引き起こす。HIV感染により引き起こされる合併症であるAIDSは、骨密度の低下や骨折リスクを増加させる。今回紹介する2論文は、HIV感染者に見られる骨量低下の分子メカニズム解明を目的に、論文1)では破骨細胞に対するHIV感染の影響について、論文2)では破骨細胞におけるCCR5の役割について検討した。

■結果

論文1

1. HIV-1が破骨細胞に感染するか否かを明らかにするために、破骨細胞が含まれる新鮮ヒト滑膜組織検体とHIV-1ウイルスを15日間共培養し、免疫組織学的検討を行った。その結果、TRPA染色およびカテプシンK陽性の破骨細胞の約10%において、HIV-1ウイルスの構造たんぱく質であるp24を認めた。
2. HIV-1は破骨細胞前駆細胞には感染しなかったが、RANKL+M-CSFによる破骨細胞分化誘導に伴ってその感染効率は増加し、成熟破骨細胞においては約40%の感染効率を示した。この結果に一致して、破骨細胞分化に伴ってCCR5の発現も増加した。また、HIV-1感染は破骨細胞の生存に影響を与えなかった。
3. HIV感染には、感染細胞から放出されたウイルス粒子が他の細胞に感染する「cell-free感染」と、感染細胞と非感染細胞の直接接触による「cell-to-cell感染」の2つの経路が存在する。破骨細胞においてはウイルス粒子による「cell-free感染」は約10%であるのに対して、HIV感染T細胞と破骨細胞の細胞接触は約50%の感染効率を示した。



【図】本研究により明らかとなった、HIV感染による破骨細胞への作用

HIV-1感染は破骨細胞の融合ならびに明帯を増加させることにより骨組織に強固に吸着し、骨吸収を促進する。そして、HIV-1による破骨細胞の制御には、HIV-1によりコードされるアクセサリーたんぱく質Nefが重要であることが明らかとなった。

4. HIV感染した破骨細胞は非感染の破骨細胞に比較して、細胞融合の促進、象牙質吸収窩の面積および深さの増大、さらには象牙質への接着能の亢進が認められた。
5. 破骨細胞はF-アクチンで検出される明帯 (Sealing Zone) を介して骨に吸着し、破骨細胞直下の領域を酸性に保つことにより骨吸収を行う。HIV感染は明帯の面積ならびにF-アクチンの密度を増加させた。さらにHIV感染は明帯形成に必須であるSrcのリン酸化を亢進させた。
6. HIV-1遺伝子にコードされるアクセサリーたんぱく質Nefを欠損させたHIV-1 (以下 Δ nefHIV-1) が感染した破骨細胞は野生型HIV-1に比較して、骨吸収活性、Srcのリン酸化、明帯のF-アクチン分布がいずれも低下していた。

7. 破骨細胞におけるNefの過剰発現は明帯の面積を有意に増加させた
8. ヒトCD4C遺伝子のプロモーター領域を用いてNefを破骨細胞に過剰発現させたTgマウス(Nef-Tg)では野生型マウスに比較してTRAP陽性破骨細胞数が増加し、骨量が低下していた。

論文2

破骨細胞におけるCCR5の機能的役割を、CCR5の特異的中和抗体ならびにCcr5遺伝子欠損マウス(Ccr5^{-/-})を用いて検討した。CCR5の特異的中和抗体は破骨細胞の分化、骨吸収能ならびに明帯におけるF-Actin陽性ポドソーム形成を阻害した。一方、Ccr5^{-/-}マウスは野生型マウスに比較してTRAP陽性の破骨細胞数が有意に減少していること、またRANKL投与による骨吸収促進に抵抗性を示した。さらに、CCR5はリガンドであるCCL5に結合することにより、SrcやPyk2などのRANKL下流シグナルを増強し、破骨細胞の分化、骨への接着、さらには骨吸収能を促進した。

結論

CCR5を介した破骨細胞へのHIV-1感染は、Srcの活性化を介して破骨細胞の明帯形成と骨への吸着を促進し、骨吸収を亢進することが明らかとなった。

コメント

今回紹介した2論文により、CCR5を介した新たな破骨細胞機能の制御機構が示され、HIV感染による骨量低下の分子メカニズムの一端が明らかとなった。HIV感染およびCCR5阻害薬の長期服用が骨量低下を引き起こすことは臨床でも問題視されていたことから、本研究の意義は大きい。一方、HIVが破骨細胞に感染しその機能を制御することでウイルス自身がどのような利益を受けるのかは謎であり、ウイルス学的にも興味を持たれる。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

破骨細胞が分泌するSLIT3は、骨吸収と骨形成を調整する

Osteoclast-secreted SLIT3 coordinates bone resorption and formation

Kim B-J, Lee Y-S, Lee S-Y, Baek W-Y, Choi YJ, Moon SA, Lee SH, Kim J-E, Chang E-J, Kim E-Y, Yoon J, Kim S-W, Ryu SH, Lee S-K, Lorenzo JA, Ahn SH, Kim H, Lee K-U, Kim GS, and Koh J-M

The Journal of Clinical Investigation 128 : 1429-1441, 2018

© 2018 American Society for Clinical Investigation

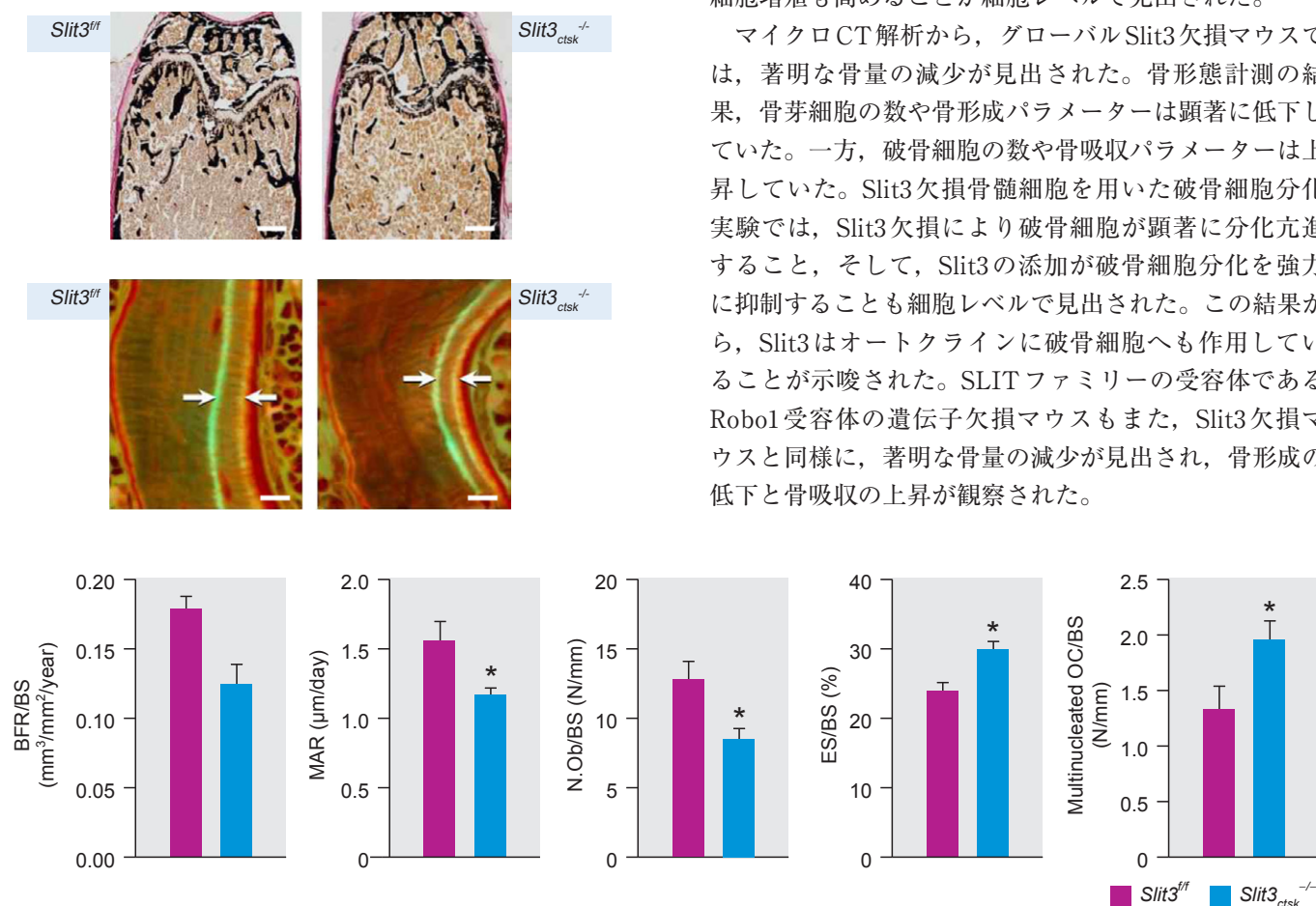
■背景

破骨細胞と骨芽細胞はカップリング機構によって骨の恒常性を調整している。近年、破骨細胞の産生・分泌分子が、骨芽細胞に作用しカップリングを制御していることが、徐々に明らかになってきた。S1P, Cthrc1, C3aなどカップリング制御にかかわる分子が、生体レベルの解析からも見出されているものの、複雑なこの制御機構を理解するための細胞間での分子クロストークの解明は、いまだ十分であるとは言い難いのが現状である。

■方法と結果

破骨細胞分化に伴う細胞培養液を分画化し、骨芽細胞の運動能を解析した結果、骨芽細胞の運動活性を高める分子を破骨細胞が分泌していることを見出した。さらに、この活性化分画をLC-MS/MS解析し、9つの候補分子を同定した後、細胞運動を活性化する分子として既知である軸索ガイダンス分子SLIT3に着目した。SLIT3は成熟破骨細胞で強く発現しており、この発現制御はNF- κ BとCREBが担っていることも明らかになった。また、SLIT3は骨芽細胞の運動活性を高めるだけでなく、細胞増殖も高めることが細胞レベルで見出された。

マイクロCT解析から、グローバルSlit3欠損マウスでは、著明な骨量の減少が見出された。骨形態計測の結果、骨芽細胞の数や骨形成パラメータは顕著に低下していた。一方、破骨細胞の数や骨吸収パラメータは上昇していた。Slit3欠損骨髄細胞を用いた破骨細胞分化実験では、Slit3欠損により破骨細胞が顕著に分化亢進すること、そして、Slit3の添加が破骨細胞分化を強力に抑制することも細胞レベルで見出された。この結果から、Slit3はオートクラインに破骨細胞へも作用していることが示唆された。SLITファミリーの受容体であるRobo1受容体の遺伝子欠損マウスもまた、Slit3欠損マウスと同様に、著明な骨量の減少が見出され、骨形成の低下と骨吸収の上昇が観察された。



【図】破骨細胞特異的なSlit3欠損マウスの骨解析

破骨細胞特異的(CtsK-Cre)Slit3欠損マウスでは、骨量の減少が見出された。このフェノタイプは、骨芽細胞数や骨形成能の低下と破骨細胞数や骨吸収能の上昇に起因する。

Keywords Clastokine, Axon-guidance 分子, SLIT-Robo 受容体シグナル

[本文目次](#)

さらに、神経細胞特異的 (Nestin-Cre) および骨芽細胞特異的 (Col2.3-Cre) な Slit3 欠損マウスでは、骨量に変化がない一方で、破骨細胞特異的 (CtsK-Cre) に Slit3 を欠損したマウスでは、骨形成の低下と骨吸収の上昇による骨量の減少が見出された。この結果から、破骨細胞から分泌される Slit3 が、オートクラインによる破骨細胞の抑制機構と、パラクラインによって骨芽細胞を増殖・運動能を活性化する機構を兼ねそなえた Clastokine であると考えられる。

興味深いことに、閉経後女性の解析から、血中 SLIT3 と BMD に相関があることも見出された。SLIT ファミリータンパク質は4つの leucine-rich repeat domains (LRRD) を持っており、SLIT 3 では2つめの LRRD (LRRD2) が, Robo 受容体に結合しシグナルを伝達する。リコンビナント SLIT3 LRRD2 は, SLIT3 と同様に、細胞レベルで骨芽細胞の増殖・運動能を上昇させ、破骨細胞の分化を抑制する。さらに、卵巣摘出によるエストロゲン欠乏性骨粗鬆症を改善することも見出された。

■結論

成熟破骨細胞から分泌される SLIT3 は, Robo 受容体に結合することで骨芽細胞の増殖・運動能を活性化し、破骨細胞の分化を抑制する Clastokine であり、破骨細胞と骨芽細胞の細胞間クロストークを制御する新たな **カップリング・ファクター** である。

■コメント■

新規 **カップリング・ファクター** である SLIT3 の発見は、骨代謝研究において極めて重要な知見である。そして、本研究で明らかにされた SLIT-Robo 受容体シグナルを標的とすることで、骨形成と骨吸収を同時に制御するバイポテンシャルな新規の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分野 中島 友紀

短鎖脂肪酸は全身の骨量を制御し，疾患による骨量減少を防ぐ

Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss

Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, Albrecht O, Schulz O, Krishnacoumar B, Krönke G, Herrmann M, Mougiakakos D, Strowig T, Schett G, and Zaiss MM

Nature Communications 9 : 55, 2018

© The Author(s) 2017

■背景・目的

細菌の代謝産物は宿主免疫を制御することが知られている。腸内細菌の主な代謝産物は食物繊維が発酵して合成される短鎖脂肪酸 (SCFA) であるが、SCFA は局所や全身の免疫反応に影響を与えるとの報告がある。一方、免疫の活性化と骨の恒常性維持は密接に関連する。本研究では、SCFA が骨の恒常性維持に影響し、腸内細菌叢と骨との関連に関連する直接的な因子であるかについて検討した。

■方法・結果

1. 野生型 (WT) マウスに C2 (酢酸), C3 (プロピオン酸), C4 (酪酸) を 8 週間混水投与した結果、血中 SCFA 濃度は有意に増加し、骨量は増加した。血中骨吸収マーカー CTX-1 および破骨細胞による骨吸収は減少した。
2. 骨芽細胞数、血中オステオカルシン (OCN) 濃度、石灰化速度、ならびに骨形成速度等の骨形成マーカーに変化は見られなかった。
3. 破骨細胞を抑制し骨量を増加させる作用を持つ制御性 T 細胞の関与を検討するために成熟 T 細胞を欠失する RAG^{-/-} マウスに SCFA を投与したが、骨量は WT マウスと同様に増加し、破骨細胞数は減少した。
4. 健康人に 14 日間プロピオン酸ナトリウムサプリメントを服用させると血中骨吸収マーカーの減少がみられた。
5. マウスに高繊維食 (HFD) を 8 週間摂取させると SCFA の血中濃度および骨量は増加し、破骨細胞数や CTX-1 の血中レベルは減少したが OCN 血中レベルや骨芽細胞数に変化はなかった。
6. HFD 摂取により制御性 T 細胞数は増加したが IL-6, IL-10, IL-17, IFN γ , TGF β 等の血中サイトカインの濃度は変化せず体重も増加しなかった。
7. 正常腸内には存在しない *Prevotella* 属細菌を WT マウスに移植すると 8 週後で破骨細胞数は増加し、血中 SCFA 濃度と骨量は減少したことから、疾患に

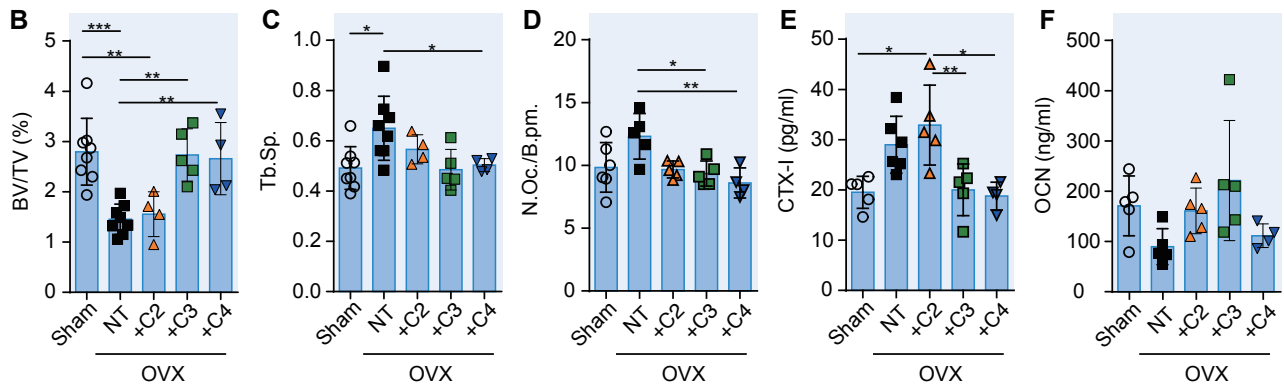
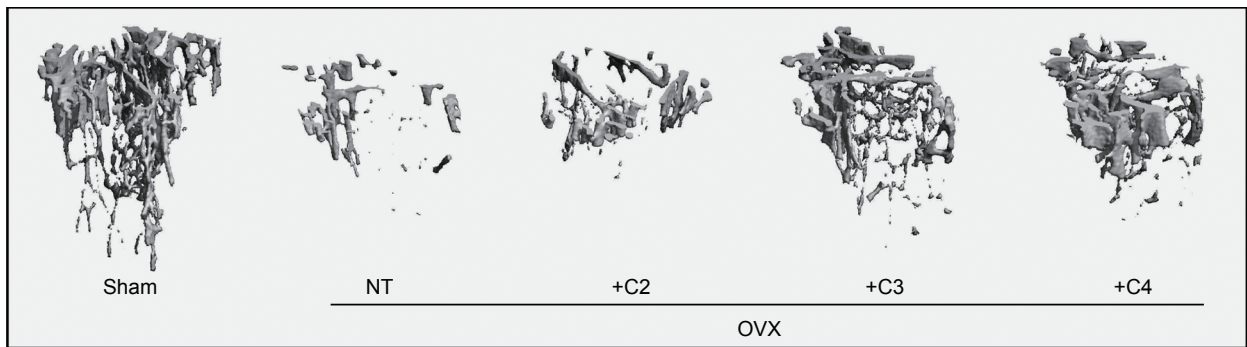
よる腸内細菌叢の変化は血中 SCFA レベルと骨量に影響を及ぼすことが明らかとなった。

8. *In vitro* では破骨細胞分化は 0.03mM の C2, 0.015mM の C3, C4 で抑制された。これらの濃度は SCFA の摂取により骨髓液中に検出される濃度であった。また、C3, C4 は破骨細胞分化シグナルの必須因子 TRAF6, NFATc1 発現を抑制した。
9. 破骨細胞分化においては前駆細胞から成熟破骨細胞への分化は酸化的リン酸化、また成熟破骨細胞による骨吸収は解糖系にそれぞれ依存することが知られており、C3, C4 は破骨細胞前駆細胞の解糖系を誘導したが、酸化的リン酸化には影響がなかった。
10. C3, C4 は pAMPK/AMPK 比の増加によりエネルギーストレスを亢進させた。また、2-deoxy-D-glucose による解糖系の特異的阻害は C3, C4 の破骨細胞抑制効果を弱めた。破骨細胞前駆細胞を C3, C4 処理すると破骨細胞分化の早い段階で代謝が変化し、細胞ストレスが生じ、破骨細胞分化が抑制されることが示唆された。
11. C3, C4 投与は破骨細胞形成や CTX-1 濃度の血中増加を抑制し、OVX による骨量減少を抑制した (図)。
12. C3, C4, あるいは HFD 投与によってコラーゲン誘発性関節炎マウスの炎症は抑制され、全身的な骨量は増加した。また破骨細胞数と血中 CTX-1 濃度は減少したが、骨芽細胞数や OCN 濃度に変化はなかった。
13. K/BxN マウス血清注入関節炎モデルでも、SCFA 混水投与、あるいは HFD は炎症性骨量減少を阻害した。

■結論

SCFA のサプリメントや内因性に SCFA 濃度を高める HFD は直接破骨細胞分化を抑制し、骨吸収を低下させることが示された。一方で、SCFA は制御性 T 細胞を誘導することで炎症を減弱させる効果も有していることから、関節炎による炎症性骨量減少には、SCFA の摂取が特に有益であると考えられた。

A



【図】閉経後骨量減少マウスモデルにおけるSCFAの効果

飲水中にC2, C3, C4を混ぜ8週間投与した。(a)脛骨の μ CT画像、(b)骨密度、(c)骨梁間隔、(d)破骨細胞数、(e)血清CTX-1濃度、(f)血清OCN濃度。C3, C4の投与はOVXに伴う骨量の減少を抑制した。

■コメント■

腸内細菌叢の全身疾患への関与が示されてから久しいが、近年骨代謝に関してもいくつかの報告が集積し始めている。ほとんどが特定の腸内細菌移植による分子や全身の変化を示すものであるが、腸内細菌の最終代謝産物に焦点を絞り、直接投与、間接的に増加させる方法、細菌移植による最終代謝産物の産生変化など多面的に解析したことに本研究の価値があると思われる。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

PTH(1-34)と成長ホルモンはラットにおいて廃用性のosteopeniaとsarcopeniaを予防する

PTH (1-34) and growth hormone in prevention of disuse osteopenia and sarcopenia in rats

Brent MB, Brüel A, and Thomsen JSA

Bone 110 : 244-253, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

Osteopeniaとsarcopeniaは廃用によって急速に進行する。本研究は副甲状腺ホルモン(1-34)(PTH)および成長ホルモン(GH)それぞれの単独投与または併用投与によるラットの廃用性のosteopeniaとsarcopeniaの予防効果,あるいは軽減効果について調べた。

方法と結果

廃用モデルは12~14週齢のメスのWisterラットの右後ろ足に4IUのボツリヌストキシンA(BTX)を筋注射し作成した。72匹のラットを1. Baseline; 2. Ctrl; 3. BTX; 4. BTX+GH; 5. BTX+PTH; 6. BTX+PTH+GHの6群に分けた。Baseline群以外は薬剤投与開始6週後に解析した。Sarcopeniaは組織形態計測で評価し,骨格特性はDXA, μ CT, 力学強度テスト, 骨形態計測を用いて評価した。

BTX群ではCtrl群に比べて筋肉量(-63%, $p < 0.05$), 海綿骨量(BV/TV 骨体積比)(-28%, $p < 0.05$), 骨梁幅(Tb.

Th)(-11%, $p < 0.05$), 骨幹の骨皮質の厚さ(-10%, $p < 0.001$), 大腿骨遠位骨幹端の骨強度(-27%, $p < 0.001$)がいずれも減少した。またBTX+PTH群では廃用性の海綿骨量, 骨梁幅, 骨強度の減少がほぼ相殺された(図)。BTX+GH群ではBTX群に比べ筋肉量が増加したが(+17%, $p < 0.05$), 廃用性の海綿骨量, 骨皮質の厚さ, 骨強度の減少は改善しなかった。PTH+GH群ではBTX群に対して骨強度(+45%, $p < 0.001$), 海綿骨量(+50%, $p < 0.05$), 骨梁幅(+40%, $p < 0.05$), 大腿骨骨密度(+15%, $p < 0.001$)が増加し, さらに筋肉量(+21%, $p < 0.05$)がBTX+PTH群より増加した(表)。

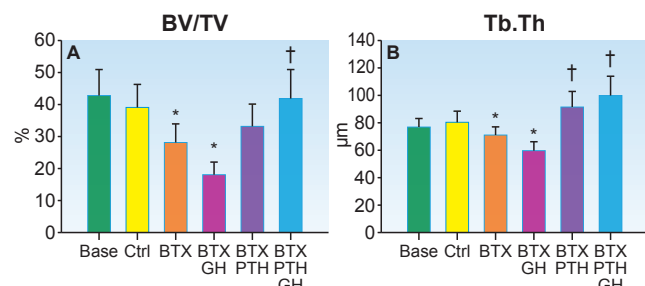
結論

廃用に関連した骨強度・密度の低下, 微小構造の劣化の予防においてPTHとGHの併用投与はPTH, GHそれぞれの単独投与より効果的であった。さらに, GHは単独投与あるいはPTHとの併用投与のいずれにおいても廃用性の筋肉量減少を軽減した。PTHとGHの併用投与はPTH, GHの単独投与よりも効果的な治療であった。

コメント

廃用に伴うosteopenia・sarcopeniaは共に臨床上の重要な問題であるが, 本研究はラットBTXモデルでの両者の予防において骨形成促進薬であるPTHと筋肉を始め各組織の合成に働くGHの併用投与が各々の単独投与より効果的であることを示した有用な知見であるといえる。ただしGHについては筋肉量増加以外の様々な作用があるため, 臨床応用においては代替の治療薬の選定・開発が課題となる。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科学 中元 秀樹



【図】 μ CTによる遠位大腿骨骨幹端の骨梁のパラメーター (A) 海綿骨体積/組織体積比(BV/TV), (B) 骨梁幅(Tb.Th), はいずれもBTX群でCtrl群より有意に減少し, BTX+PTH+GH群でBTX群より有意に増加している。*: $p < 0.05$ vs. Ctrl. †: $p < 0.05$ vs. BTX.

【表】右後ろ足へのBTX筋注射による廃用モデルラット, および副甲状腺ホルモン(PTH), 成長ホルモン(GH)の単独投与あるいは併用投与群, それぞれのラットの数, 介入開始時及び解析時の体重(BW), 大腿骨長, 右大腿直筋の体積および筋細胞断面積

	Base	Ctrl	BTX	BTX + GH	BTX + PTH	BTX + PTH + GH
No of rats	12	12	12	12	12	12
Initial BW (g)	226 (9)	226 (8)	229 (10)	223 (9)	225 (9)	228 (6)
Final BW (g)	230 (11)	244 (12)	221*** (9)	298***,††† (14)	220*** (13)	293***,†††, ### (17)
Femoral length (mm)	31.5 (0.6)	32.9 (0.6)	33.3 (0.6)	35.3***,††† (0.8)	33.5 (0.5)	35.5***,†††, ### (0.7)
Rectus femoris						
Muscle mass (mg)	605 (52)	682 (59)	248* (37)	291*† (45)	234* (41)	282*# (47)
Muscle cell CSA (μm ²)	2399 (394)	2566 (285)	1131* (183)	1353* (287)	1092* (211)	1190* (318)

ラットの大腿直筋の筋肉量(重量), および筋細胞の断面積は共にBTX群でCtrl群に比べ優位に減少した。またGH群及びPTH+GH群ではBTX群よりも筋肉量が有意に増加し, 筋細胞断面積も増加傾向にあった。CSA: cross sectional area. Mean (SD). *: $p < 0.05$ vs. Ctrl. ***: $p < 0.001$ vs. Ctrl. †: $p < 0.05$ vs. BTX. †††: $p < 0.001$ vs. BTX. #: $p < 0.05$ vs. BTX + PTH. ###: $p < 0.001$ vs. BTX + PTH.

Keywords

廃用症候群, PTH(副甲状腺ホルモン), GH(成長ホルモン), マイクロCT, 組織形態計測

[本文目次](#)

骨芽細胞と破骨細胞の直接的な細胞間接触はそれぞれの機能をダイナミックに制御する

Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo

Furuya M, Kikuta J, Fujimori S, Seno S, Maeda H, Shirazaki M, Uenaka M, Mizuno H, Iwamoto Y, Morimoto A, Hashimoto K, Ito T, Isogai Y, Kashii M, Kaito T, Ohba S, Chung U-I, Lichtler AC, Kikuchi K, Matsuda H, Yoshikawa H, and Ishii M

Nature Communications 9 : 300, 2018

© The Author(s) 2018

■背景・目的

骨リモデリングは骨芽細胞と破骨細胞の相互作用により制御されている。しかし、*In Vitro*実験系および組織学的解析における技術的な限界により、生体内における骨芽細胞および破骨細胞のダイナミックな細胞動態およびその相互連関は不明であった。本研究では、二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングを駆使して、生きた骨組織における骨芽細胞と破骨細胞の相互作用について検討を行った。

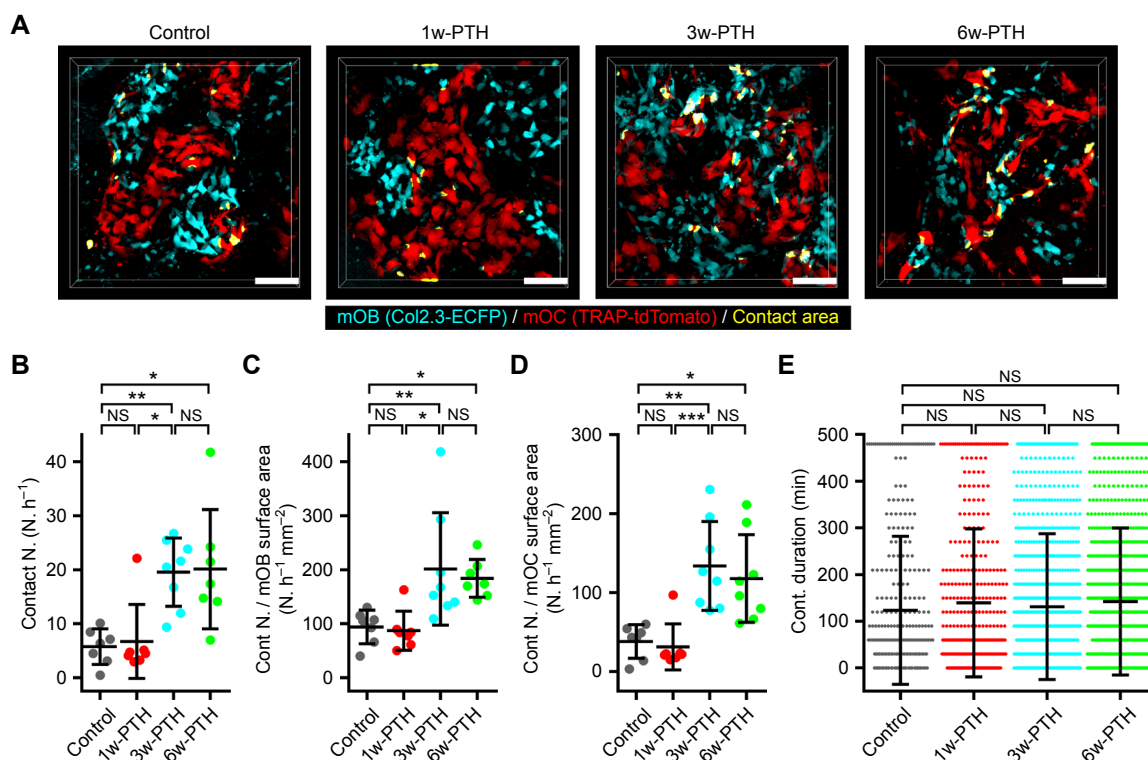
■結果

- 2.3kbのI型コラーゲン遺伝子プロモーターを用いて骨芽細胞特異的にシアン色蛍光たんぱく質 (ECFP) を発現させた骨芽細胞レポーターマウス (以下Col2.3-ECFP) を作製した。また、TRAP遺伝子プロモーター制御下で破骨細胞を赤色蛍光たんぱく質でラベルした破骨細胞レポーターマウス (以下TRAP-tdTomato) を作製した。
- Col2.3-ECFPマウスとTRAP-tdTomatoマウスを交配させ、生体内における破骨細胞と骨芽細胞の動態を異なる蛍光色素で同時に観察することが可能なマウス (以下Col2.3-ECFP/TRAP-tdTomatoマウス) を作製した。
- 組織深部の観察が可能な二光子励起顕微鏡を用いて、Col2.3-ECFP/TRAP-tdTomatoマウスの頭頂骨における骨芽細胞および破骨細胞のライブイメージングを行った。その結果、骨表面の骨芽細胞および破骨細胞の分布は、それぞれが独立して細胞集団を形成し離れて存在する領域と、破骨細胞と骨芽細胞が混在し接触している領域の2種類に分類されることが明らかとなった。
- 活発な骨吸収活性を示す酸性領域 (pH4.7-6.8) の検出が可能なpH感受性蛍光プローブ (pHocas-3) を用いて、破骨細胞の機能解析を行った。その結果、骨芽細胞に接触している破骨細胞は、単独で存在する破骨細胞に比較して骨吸収活性が有意に低いことが明らかとなった。

- 320分間に渡る連続的な骨吸収活性のイメージング解析を行った結果、破骨細胞の骨吸収活性は、骨芽細胞に接触することにより低下することが明らかとなった。
- Col2.3-ECFP/TRAP-tdTomatoマウスにPTHを間欠投与し、骨芽細胞および破骨細胞の動態変化を経時的に観察した。その結果、破骨細胞を示す赤色蛍光の総面積は、PTH投与1週後、3週後および6週後においてコントロールに比較して増加していた。一方、骨芽細胞を示すシアン色は、1週目では変化が見られなかったが、3週目および6週目で経時的に増加していくことが明らかとなった。
- PTH投与による破骨細胞と骨芽細胞の分布の変化を定量的に計測するために、富の不均一さや不平等さの指標であるジニ係数を応用した数理モデル解析を行った。その結果、PTH投与後3週および6週目において、骨芽細胞—破骨細胞の細胞接触が増加し、細胞分布の不均一性や混在性も増加することが明らかとなった (図A参照)。
- 赤色蛍光とシアン色蛍光がマージする領域を破骨細胞と骨芽細胞の接触領域として計測した結果、PTH投与3週後から骨芽細胞と破骨細胞の細胞接触が有意に増加することが明らかとなった (図参照B, C, D)。一方、PTH投与による骨芽細胞と破骨細胞の接触時間の変化は認められなかった (図E参照)。
- pHocas-3を用いた解析の結果、PTH投与による骨芽細胞と破骨細胞の細胞接触の増加は、投与後1週で観察された破骨細胞の骨吸収促進を低下させることが明らかとなった。

■結論

ライブイメージングによる解析の結果、骨芽細胞と破骨細胞の接触は破骨細胞の骨吸収を抑制すること、またPTHの間欠投与は、投与後3週目から骨芽細胞と破骨細胞の接触を増加させ、破骨細胞の骨吸収を抑制することが明らかとなった。



【図】 PTH投与による破骨細胞と骨芽細胞の細胞接触の変化

A : PTH投与による破骨細胞(赤色)と骨芽細胞(シアン色)の分布変化と、その接触領域(黄色)のイメージング画像。PTH投与3週目、6週目で赤色とシアン色の細胞集団が混在し、黄色の接触領域が増加していく様子が観察できる。**B** : 破骨細胞と骨芽細胞の接触部位の数。**C**、**D** : 破骨細胞と骨芽細胞の接触領域の面積。**C**は骨芽細胞における接触面積のデータを、**D**は破骨細胞における接触面積のデータを示す。**E** : PTH投与による破骨細胞と骨芽細胞の接触時間の変化。

■コメント■

二光子励起顕微鏡を用いたライブイメージングを駆使して、生体内における骨芽細胞と破骨細胞の直接的な相互関を明らかにした素晴らしい論文である。ライブイメージング技術を過去の知見の再確認や解像度の向上で終わらせず、得られたデータを洗練された数理解析法により丁寧に検討することにより新知見へと導いた手法は称賛に値する。PTHが投与初期に骨吸収を促進するにも関わらず骨量が増加するメカニズムの一端を示した点も興味深い。今後は、分子生物学的手法を応用することにより、細胞接触した骨芽細胞および破骨細胞ではどのような遺伝子変化が起こっているのか、また両細胞の接触に関与する分子などが解明されることに期待したい。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多賢二

FGF23によるリン・ビタミンD代謝調節において、腎臓近位尿細管の α -Klotho/FGF受容体複合体が中心的な役割を果たす

Central role of the proximal tubular α Klotho/FGF receptor complex in FGF23-regulated phosphate and vitamin D metabolism

Takeshita A, Kawakami K, Furushima K, Miyajima M, and Sakaguchi K

Scientific Reports 8 : 6917, 2018

© The Author(s) 2018

背景

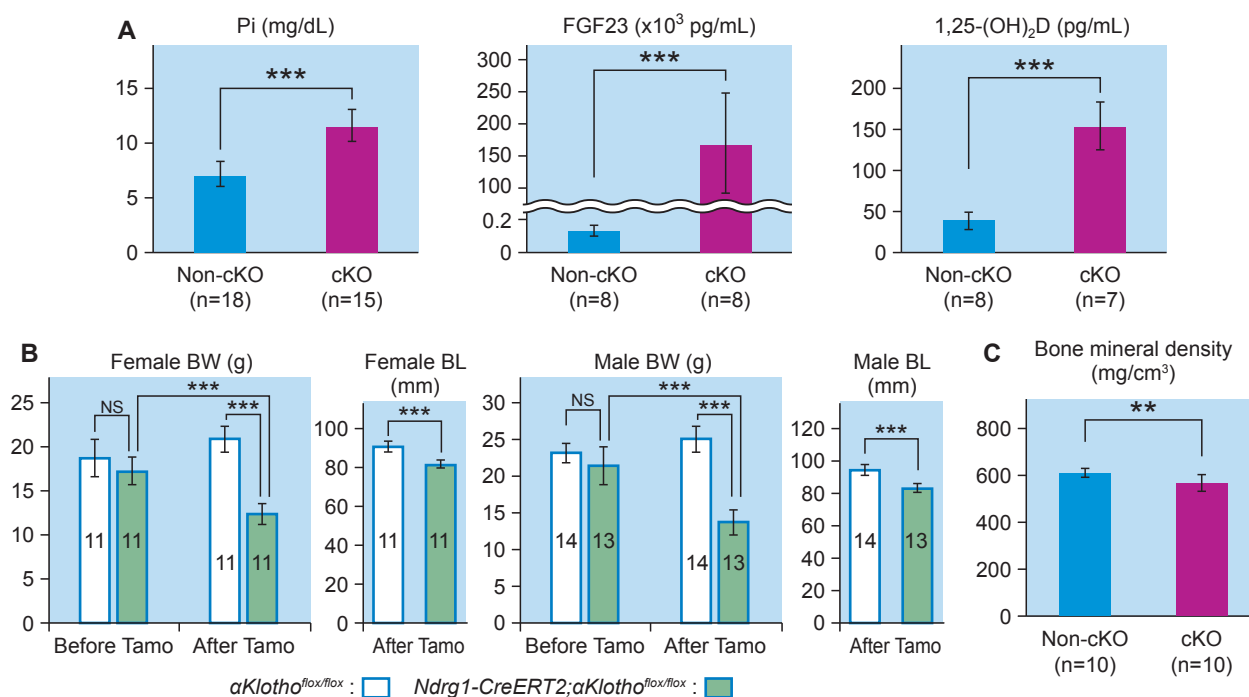
線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor:FGF) 23は腎臓に作用し、生体のリンおよびビタミンD代謝調節に中心的な役割を果たす骨産生ホルモンである。FGF23は腎臓近位尿細管において、リン再吸収および25-水酸化ビタミンDから1,25-水酸化ビタミンDへの変換を抑制する。FGF23は α -Klotho/FGF受容体(FGF receptor:FGFR)複合体に結合し、シグナルを伝達する。腎臓における α -Klotho/FGFR複合体の発現は遠位尿細管に優位に認められるが、近年近位尿細管にも α -Klotho/FGFR複合体の発現が認められることが明らかとなってきた。そこで今回筆者らは、近位尿細管の α -Klotho/FGFR複合体のFGF23作用への関与を検討した。

方法

α Klotho^{flox/flox}マウスおよびFgfr1~4^{flox/flox}マウスとNdr1-CreERT2マウスを用いて、腎臓近位尿細管特異的な α -KlothoおよびFGFR1~4のノックアウトマウスを作製し検討した。

結果

野生型マウスと比較し、近位尿細管特異的 α -KlothoノックアウトマウスおよびFGFR1~4ノックアウトマウスの両者において、血清リン濃度、血清FGF23濃度、血清1,25-水酸化ビタミンD濃度の上昇、腎臓における異所性石灰化、成長障害、骨粗鬆症、寿命の短縮といった老化類似症状が観察された(図)。これらの表現型は、全身性の α -Klothoノックアウトマウス、およびFGF23ノックアウトマウスと同様の表現型であった。



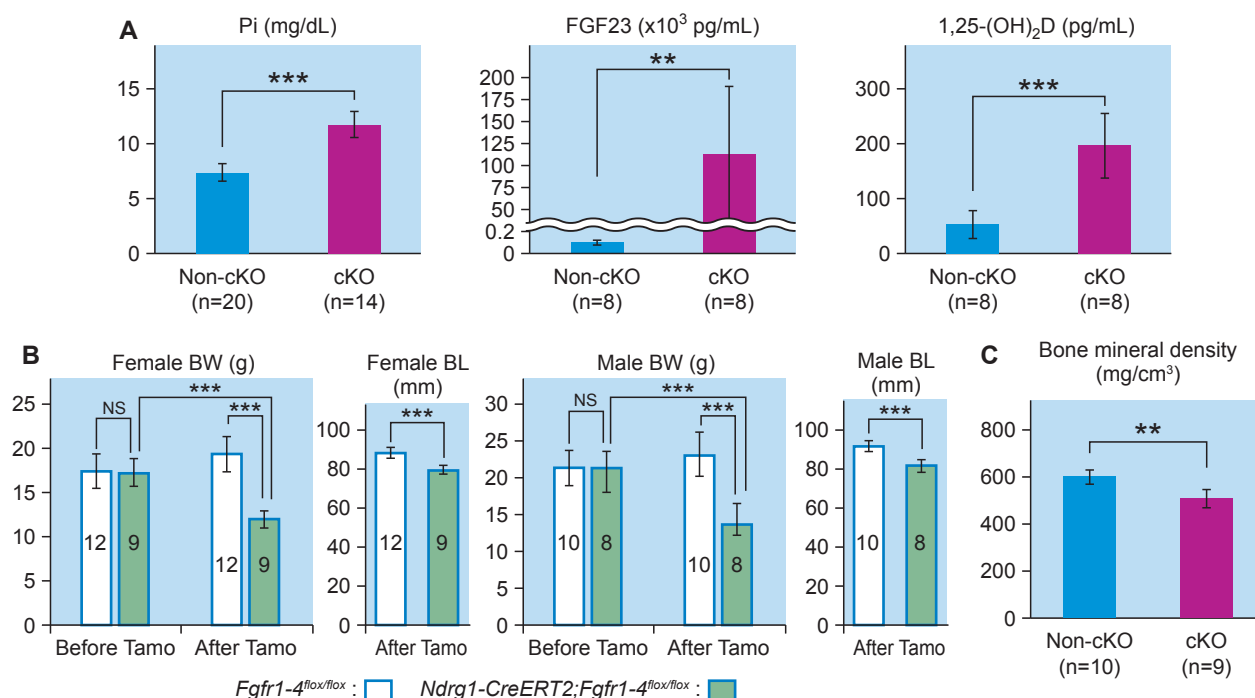
【図1】近位尿細管特異的 α -Klothoノックアウトマウス

A: 血清リン濃度、血清FGF23濃度、血清1,25-水酸化ビタミンD濃度。B: 雌雄別の体重と体長。C: 骨密度。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Keywords FGF23, α -Klotho/FGFR複合体, 近位尿細管

[本文目次](#)



【図2】近位尿細管特異的FGFR1～4ノックアウトマウス

A: 血清リン濃度、血清FGF23濃度、血清1,25-水酸化ビタミンD濃度。B: 雌雄別の体重と体長。C: 骨密度。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

考察

本検討の結果は、近位尿細管の α -Klotho/FGFR複合体がFGF23を介したリン・ビタミンD代謝に中心的な役割を果たすことを示している。

コメント

腎臓における α -Klothoの発現は遠位尿細管に優位に認められるが、FGF23の作用は腎臓の近位尿細管において認められる。この問題に関して、遠位尿細管と近位尿細管がいかに関連しているのかが議論されてきた。近位尿細管にも α -Klothoが発現していることや、可溶性 α -Klothoの関与の可能性などが考えられてきたが、今回の検討によりFGF23によるリン・ビタミンD代謝調節には、近位尿細管の α -Klotho/FGFR複合体が中心的な役割を担っていることが明らかとなった。

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

骨破壊性T細胞による口腔微生物叢に対する生体防御機構

Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells

Tsukasaki M, Komatsu N, Nagashima K, Nitta T, Pluemsakunthai W, Shukunami C, Iwakura Y, Nakashima T, Okamoto K, and Takayanagi H

Nature Communications 9 : 701, 2018

© The Author(s) 2018

■背景

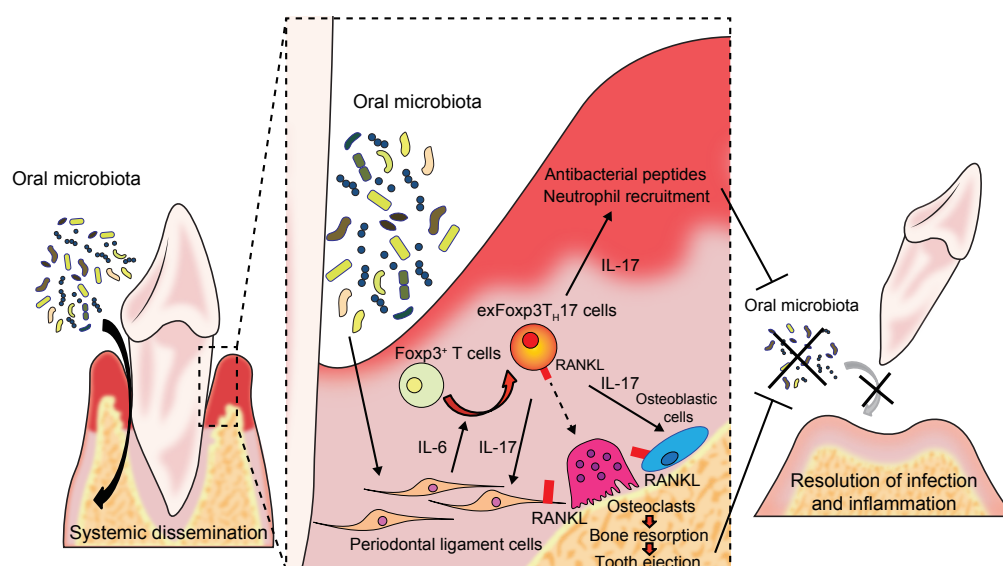
口腔粘膜は腸管や皮膚など他の部位とは異なり、歯が粘膜を貫通して顎骨に植立しており、歯周組織は口腔細菌による感染に対して易感染性を示す。これまでの研究で、歯周病と動脈硬化や関節リウマチ、糖尿病などの様々な疾患に対する関連性が報告されているが、口腔細菌に対する免疫応答や生体防御機構に関しては不明な点が多い。

■方法と結果

著者らは、絹糸を歯に巻き付けて口腔細菌を蓄積させることで炎症と骨破壊が誘導される歯周病マウスモデルを用い、歯周炎誘導後に肝臓と脾臓細胞の培養で細菌のコロニー形成が検出されることを見出した。これらの遠隔臓器での感染は、感染菌の抜去後、抜歯窩の治癒と口腔粘膜の局所炎症の回復とともに終息した。この結果は破骨細胞性骨吸収の亢進による感染菌の除去が口腔微生物

叢による侵入に対する宿主防御機構であることを示唆している。

そこで著者らは破骨細胞による骨破壊を誘導する免疫細胞が口腔感染に対する宿主防御において重要な役割を担うと考えた。CD4⁺T細胞サブセットを解析したところ、口腔感染においてT_H17細胞が口腔粘膜と所属リンパ節に蓄積していた一方、所属リンパ節のFoxp3⁺T細胞の頻度は歯周炎において有意に減少していた。自己免疫性関節炎において、T_H17細胞はIL-17産生を介して滑膜線維芽細胞などの間葉系細胞におけるRANKL発現を誘導する、破骨細胞分化誘導性T細胞サブセットであることが知られている。著者らはT_H17細胞の役割を調べるため*Il17a*^{-/-}*Il17f*^{-/-}マウスを用い、歯槽骨破壊が有意に阻害されることを発見した。これらマウスの歯周病変部から回収したバクテリアDNAの総量は有意に増加しており、遠隔臓器において主にコロニー形成する



【図】口腔微生物に対する宿主防御系

口腔微生物の侵入によって局所炎症と歯根膜細胞によるIL-6産生が誘導される。IL-6はFoxp3⁺T細胞からexFoxp3T_H17細胞への変換を促進し、それによりIL-17が産生される。IL-17により、歯肉上皮細胞での抗菌ペプチドやケモカイン等の産生が誘導され、口腔細菌感染を収束させる。さらにexFoxp3T_H17細胞から産生されるIL-17は骨芽細胞や歯根膜細胞でのRANKL発現を増強させ、破骨細胞による骨吸収を誘導することで歯槽骨吸収を進行させ、最終的には感染菌の除去が誘導される。exFoxp3T_H17細胞は骨破壊と抗菌免疫の両者を制御することで口腔微生物叢に対する宿主の防御機構を指揮している。

Keywords 骨免疫, exFoxp3T_H17細胞, 口腔微生物叢

[本文目次](#)

口腔細菌であるガンマプロテオバクテリアの頻度が上昇していた。この結果は T_H17 細胞が口腔細菌の侵入に対する宿主防衛において、骨破壊誘導だけでなく口腔細菌の除去という重要な役割を担っていることを示唆している。また、 T_H17 細胞は特に小腸の粘膜固有層に豊富に存在していることから、著者らは歯周病変部に集積した T_H17 細胞の起源を探索したが、口腔感染では T_H17 細胞が歯周病変部局所で増殖・分化することが示唆された。

次に関節炎などで知られる強い炎症・破骨細胞誘導能を有するFoxp3⁺T細胞由来の T_H17 細胞(exFoxp3 T_H17 細胞)の口腔細菌に対する宿主防衛への関与を調べた。Foxp3-GFP-Cre Rosa26-YFPマウスでは、exFoxp3T細胞がGFP⁺-YFP⁺T細胞として標識される。歯周炎を誘導したマウスにおいてこれらの細胞がRANKLとCCR6を高く発現し、口腔粘膜や所属リンパ節でexFoxp3 T_H17 細胞の頻度と細胞数が著しく増加していることが示された。歯周炎発症マウスでのexFoxp3 T_H17 細胞は通常の T_H17 細胞と比較して*Rorc*, *Il17a*, *Il17f*, *Tnfsf11*などを高く発現していた。

また、歯周骨破壊において活性化B細胞やT細胞から産生される可溶性RANKLが機能することが報告されているが、歯周炎誘導性骨破壊は可溶性RANKLが存在せず膜結合型RANKLのみを有する*Tnfsf11*^{ΔS/ΔS}マウスでも同程度であったことから、可溶性RANKLはこの過程に関与しないことが示唆された。従って、RANKL産生細胞は直接的に破骨前駆細胞と細胞間相互作用する必要があると考えられた。そこで、*Sp7-Cre*とDox投与によって骨芽細胞で生後にRANKL欠損させたマウスや、*Scx-Cre*によって歯根膜細胞でRANKLを欠損させたマウスで歯周炎を誘導したところ、骨破壊や破骨細胞数の上昇が有意に抑制された。一方、RANKLを*Cd4-Cre*で欠損させたマウスでも有意に、しかしややマイルドに骨破壊や破骨細胞数の上昇が抑制された。すなわち、exFoxp3 T_H17 細胞はIL-17産生を介して主に骨芽細胞や歯根膜細胞でのRANKL発現を誘導することで骨破壊に寄与することが示唆された。また、Foxp3⁺T細胞

からexFoxp3 T_H17 細胞への変換はIL-6シグナル経路に依存することから、歯周炎誘導マウスに抗IL-6受容体抗体を投与したところ、exFoxp3 T_H17 細胞の形成や骨破壊が著しく阻害された。これらの結果は口腔感染においてIL-6シグナル伝達が T_H17 細胞とexFoxp3 T_H17 細胞の誘導に必要な不可欠であることを示している。最後に、著者らはexFoxp3 T_H17 細胞が特異的に存在しない*Il6ra*^{fllox/fllox} Foxp3-Creマウスを作製し歯周炎を誘導したところ、歯周感染において*Il17a*^{-/-}*Il17f*^{-/-}マウスで観察された表現型と同様に骨破壊が軽微である一方、細菌量は上昇していた。以上のデータから、口腔感染においてFoxp3⁺T細胞からexFoxp3 T_H17 細胞への分化転換が誘導され、IL-17を産生することで歯肉上皮細胞での抗菌ペプチドやケモカインの発現を介して口腔細菌の量と質を制御している可能性が示唆された。

■結論

骨破壊誘導性T細胞であるexFoxp3 T_H17 細胞が、骨破壊と抗菌免疫の両者を制御することで口腔微生物叢に対する宿主の防衛機構を指揮している(図)。exFoxp3 T_H17 細胞の適切なコントロールが歯周炎誘導性骨破壊や歯の喪失を食い止める有望な戦略になることが期待される。

■コメント

以前、口腔組織に豊富に存在する T_H17 細胞の維持は口腔細菌には依存せず、咀嚼によって誘導される機械的刺激に依存的であることが報告されたが(Dutzan N et al., *Immunity*, 2017), 本報告によって少なくともこのモデルにおいては歯周病変部への T_H17 細胞の蓄積は口腔微生物叢に依存していることが示された。

口腔細菌は遠隔臓器へ移動・感染することが報告されており、腸内細菌叢とは異なる様式で全身の健康に対して影響を及ぼすことが知られている。本研究は免疫系と骨格系が協力して微生物に対する特有の宿主防衛を担っていることを明らかにした。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

クラス3セマフォリンは関節リウマチの線維芽細胞様滑膜細胞の浸潤能を調節する

Class 3 semaphorins modulate the invasive capacity of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes

Tang MW, Malvar Fernández BM, Newsom SP, van Buul JD, Radstake TRDJ, Baeten DL, Tak PP, Reedquist KA, and García S

Rheumatology (Oxford) 57 : 909-920, 2018

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the British Society for Rheumatology. All rights reserved.

■目的

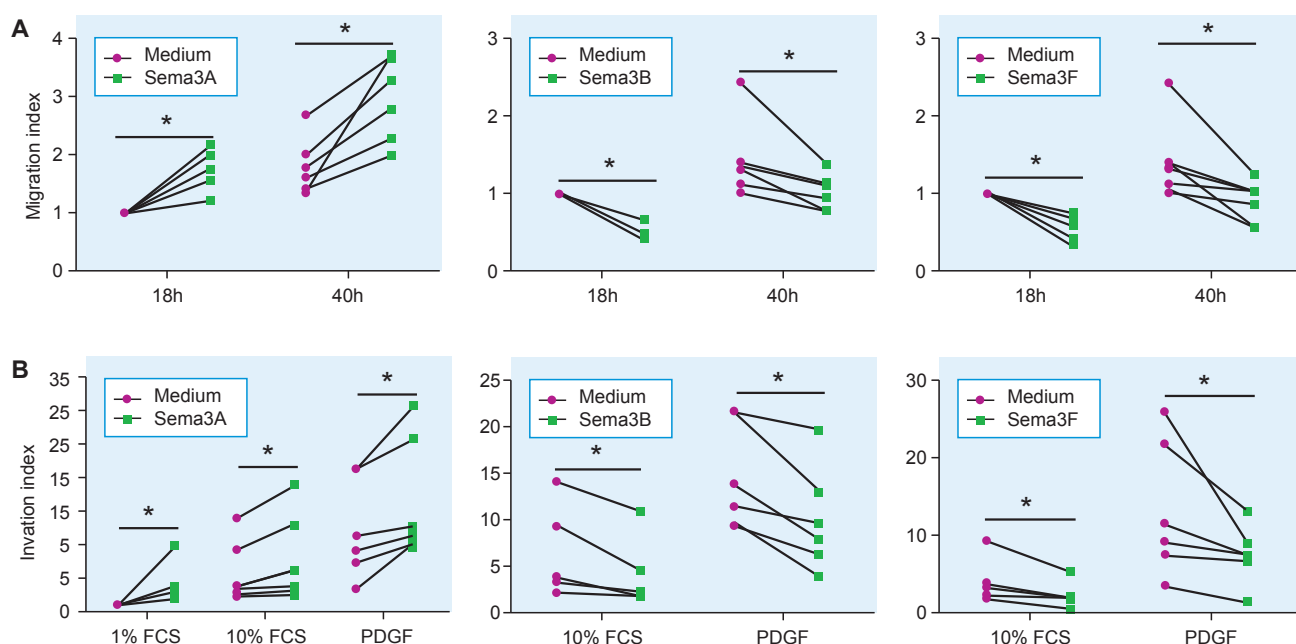
クラス3セマフォリンは、免疫調節、血管形成、アポトーシスおよび浸潤的細胞遊走を含む関節リウマチ (RA) の病理に関連する種々の細胞プロセスを調節する。そこで、RAの病理におけるクラス3セマフォリンの潜在的役割を分析することとした。

■方法

RA滑膜組織、滑液 (SF) および線維芽細胞様滑膜細胞 (FLS) におけるタンパク質およびmRNA発現を免疫沈降および定量的PCR (qPCR) によって検討した。RA FLSの遊走および浸潤は、創傷閉鎖およびトランスウェル浸潤アッセイを用いて検討した。PlexinA1、ニューロピリン-1およびニューロピリン-2の発現は低分子干渉RNA (siRNA) を用いてノックダウンした。FLS細胞内シグナル伝達経路の活性化を免疫沈降によって評価した。

■結果

早期関節炎患者のベースライン時の滑膜組織におけるセマフォリン (Sema) 3B, Sema3C, Sema3FおよびSema3GのmRNA発現は、2年間の経過観察により関節炎が持続した患者において自己制御性の患者と比較して有意に低かった。Sema3BおよびSema3Fの発現は、RAの分類基準を満たす関節炎患者において満たさない患者と比較して有意に低かった。FLSにおけるSema3Aの発現はTNF, IL-1ベータまたはリポ多糖類 (LPS) による刺激によって誘導されたが、Sema3BおよびSema3F発現は抑制された。外因性のSema3Aによる刺激はFLSの遊走および浸潤能を誘導したが、Sema3BまたはSema3Fによる刺激はFLSの自発的な遊走および血小板由来成長因子により誘発される細胞浸潤を抑制した。これらの作用は、MMP発現に対する異なった作



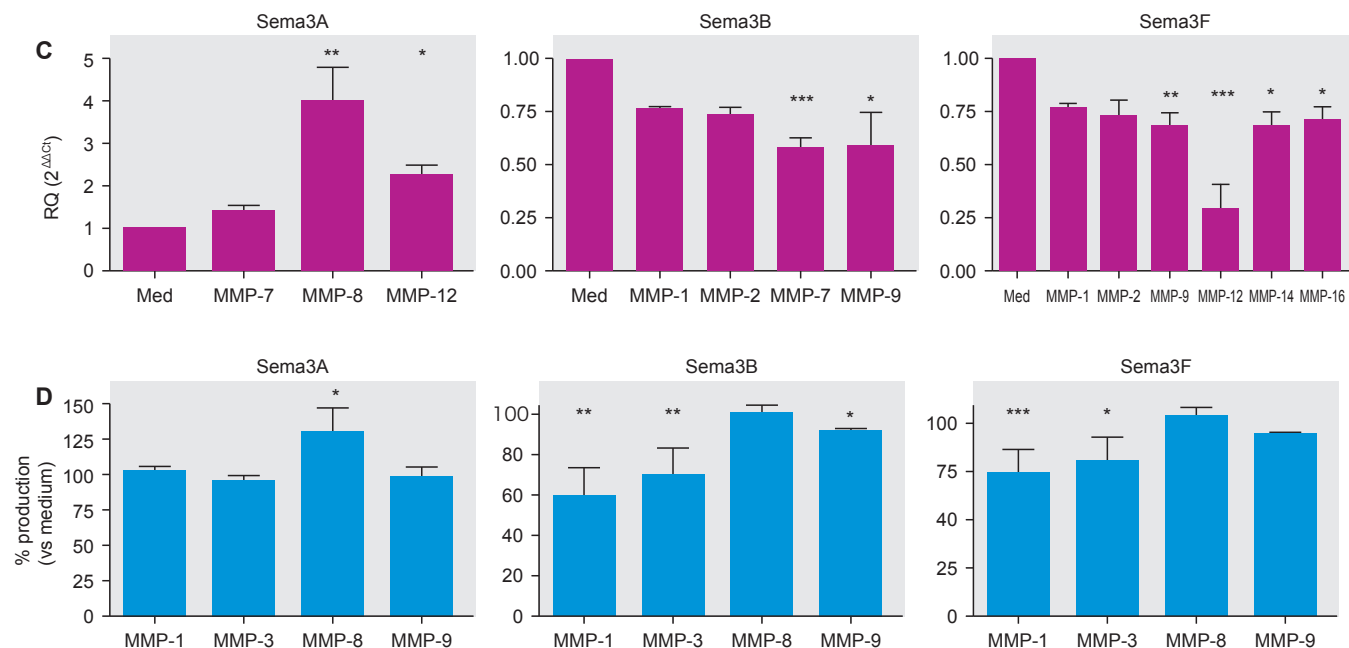
【図】 クラス3セマフォリンはRA FLSの浸潤能を調節する

AおよびB: 10%ウシ胎児血清(FBS)またはPDGF(10ng / mL)18時間および40時間(遊走)または24時間(侵襲)の存在下、非存在下におけるSema3A, Sema3BまたはSema3F(100ng / mL)で刺激したRA FLSの遊走(A)および浸潤 (B)。データは遊走または浸潤インデックスとして直線で結んだ点として表示した。* P <0.05。

Keywords

関節リウマチ, クラス3セマフォリン, 線維芽細胞様滑膜細胞, 細胞浸潤

本文目次



【図】CおよびD：Sema3A, Sema3BまたはSema3F(100ng / mL)で4時間および24時間刺激したRA FLSにおけるMMPおよび細胞外マトリクスリモデリング関連遺伝子のmRNA(C)およびタンパク(D)の発現。データはメディウムに関する相対量として示した。バーは4～6の個々の実験の平均およびSEMを表す。メディウムと比較して、*P <0.05, ** P <0.01および*** P <0.001。

用に関連するとともにPlexinA1およびニューロピリン-1, 同-2レセプターを介していた。

■結論

本結果から、クラス3セマフォリンシグナル伝達の調節がRAにおけるFLSの浸潤行動を調節するための新規治療戦略となり得ることが示唆された。

■コメント■

クラス3セマフォリンに関連したRAの新たな治療ストラテジーを期待させる論文である。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

1ヵ月にわたるロシアでの2018 FIFA ワールドカップ(W杯)が世界中を興奮の渦に巻き込んだ。1998年以来20年振りにフランスが優勝し、準優勝は大健闘したクロアチア、そして3位がベルギーという結果であった。今回のW杯ではメッシ、ロナウド、ネイマールらのスーパースターが早い段階で姿を消し、年齢的に考えると彼らが2022年カタールW杯に選手として出場してくるかどうかは微妙なところである。その代わりに今回のW杯で大きな注目を集めてたのはフランスのフォワードKylian Mbappeであろう。弱冠19歳でW杯に出場し、4つのゴールを決めている。まだ切れに欠けるような気がするが2022年カタールW杯までにどこまで成長してくるか今から楽しみである。日本でも大会前の大方の予想を裏切った西野ジャパンの活躍が日本中を沸き立たせ、決勝トーナメントでベルギーに惜敗するまで多くの人たちを睡眠不足に陥らせたことは記憶に新しい。もっとも選手たちがロシアに向かう前と帰国した後の手のひらを返したマスコミやネット上での批判と称賛には大きな違和感を覚える。

これほど世界中を熱狂させているW杯がアメリカではそれほど注目されていない。シアトルに住んでいる次男と、サンフランシスコの長女に聞いても、今回のW杯にはアメリカが参加していないこともあってか、テレビでの試合中継はなくスポーツニュースで簡単に放映されるにすぎないようである。今回に限らず元来アメリカではサッカー人気あまり高くない、その理由として様々な要因が考えられるが、アメリカ4大スポーツと言われるアメリカンフットボール(NFL)、野球(MLB)、バスケットボール(NBA)、アイスホッケー(NHL)とサッカーを比較するとその理由が浮かび上がってくる。4大スポーツはサッカーのように0-0で試合が終わることはなく、アイスホッケーを除いてたくさんの点数が入り興奮しやすく、試合の勝敗が明瞭である。最も人気が高いアメリカンフットボールでは一回のタッチダウンで7点が入り、そのあとのキックが決まれば1点追加されるので土壇場で大逆転が起こり得るし、攻守の入れ替わりも早いので興奮が持続する。また野球ではピッチャーとバッターとの駆け引き、その間の野手の動きやベンチワークなど、視聴者が感情を移し易く、ある程度の間をもって理解できるドラマがある。そして1イニングに7、8点が一気に入る逆転劇が起こることがある。バスケットボールは1回のシュートで2、ないし3点しか点数が入らないが、あっという間に攻守が入れ替わって点がどんどん入るので興奮しっぱなしであり、最後の1秒で逆転が起こるので最後の最後まで勝敗が決まらず目が離せない。アイスホッケーは1回のシュートで入る点数はサッカーと同



第1回ワールドカップ(1930年、ウルグアイ)に参加したアメリカチーム

様に1点であるが、無得点の試合はほとんどなく、また攻守の間に交わされる選手同士の激突が目玉に展開されるので視覚的、聴覚的に強く興奮する。サッカーにもこういった要素が無いではないが、ピッチが広いのと攻守の入れ替わりに間があり、すぐに得点に結びつかないことなどから瞬間的、あるいは選手との一体感を持った興奮を得にくいことがアメリカ人気質に合わないのかもしれない。またアメリカではサッカー選手の平均サラリーが4大スポーツに比べると見劣りするためハングリーな若者達がプロサッカー選手をめざして切磋琢磨することが少ないことも人気低迷の理由として考えられる。さらにもう一つの大きな要因として、サッカーはヨーロッパで始まったこともあり、トランプ大統領に代表されるように、アメリカが世界でトップになり難い競技であることも挙げられよう。

ところが面白いことに、1930年の第1回ウルグアイW杯にアメリカは参加し、堂々ベスト4に残っているのである(図)。この大会はウルグアイの首都モンテビデオで開かれたが、当時の南米への交通手段の難しさ、費用などのためヨーロッパからの参加はわずか4ヵ国であり、結局合計13ヵ国の参加しかなかったので予選リーグ無しで4グループに分け、各グループのトーナメントで勝ち残った国が準決勝に進んだ。アメリカはベルギーに3-0で勝利し、この試合でアメリカのゴールキーパーJimmy Douglas(図の矢印の人物)がW杯最初のシュートブロックを記録している。しかし残念ながら準決勝でアルゼンチンに1-6で敗れている。結局この大会では68,342人の大観衆の前でウルグアイがアルゼンチンを4-2で破り、W杯で優勝した最初の国となった。この決勝では面白いエピソードが残されている。アルゼンチンとウルグアイとは各々の国のゲームで使用しているサッカーボールの仕様が異なっており、両国共に自国のボー

ルを使うとゆずらなかったため、決勝では最初のハーフではアルゼンチン、次のハーフではウルグアイのボールを使って試合を進めることとなった。その結果最初のハーフではアルゼンチンが2-1とリードしたが、次のハーフでウルグアイが3-0とし、最終的には4-2でウルグアイが勝利した。今から約90年前の出来事ではあるが、何ともおもしろい話である。

トランプがアメリカの大統領である間はむづかしいかもしれないが、次の大統領の時代にはアメリカが目の色を変えてW杯に挑んでくることを期待したいものである。経済政治だけではなくスポーツでもやはりアメリカが不在だと興味が半減する。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

Bone & Joint Research Update No.66 : PDF magazine
2018 年 8 月 10 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-bjru008

[本文目次](#)