

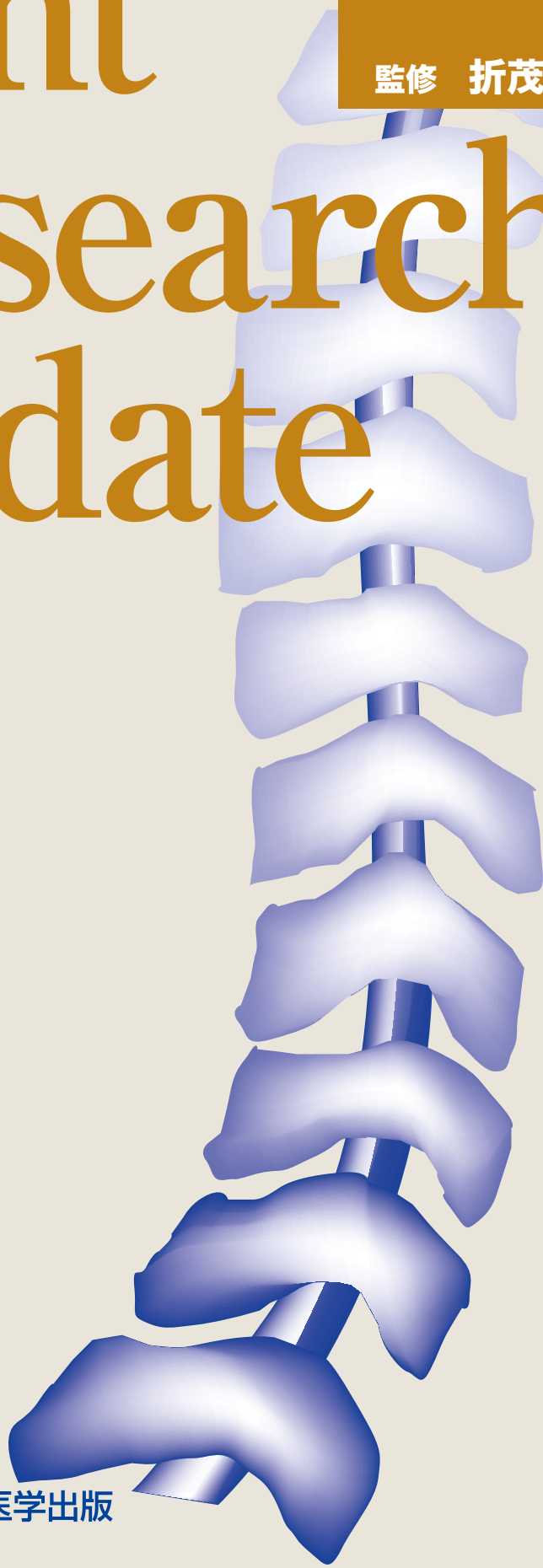
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 67
December
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 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 (2018年3月～8月)に登録された論文の中より、骨代謝およびリウマチ領域研究の注目すべき論文を選択し、その要旨をご紹介します。

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

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

また、掲載薬剤の一部には、本邦未承認薬が含まれている場合があります。

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

本文目次

スターリン時代の旧ソ連において、科学者で農学者でもあったトロフィム・デニソヴィチ・ルイセンコ (1898 ~ 1976) は、低温処理によって春まき小麦が秋まきに、秋まき小麦が春まきに変わり、その形質が次世代にも継承されるという実験結果 (おそらく捏造) を根拠に、「獲得形質は遺伝する」という学説 (いわゆるルイセンコ学説) を提唱しました。この学説はメンデル遺伝学や自然淘汰の理論を否定するものでしたが、小麦収獲増によって農業革命への道を開くものと考えられ、共産主義国家の指導者には都合のよい理論であったため、スターリンから強い支持を得、ルイセンコは強い政治力を持つようになります。当時のソ連の生物学会ではルイセンコ学説に反対する生物学者は処刑されたり強制収容所に送られたりするなどの粛清を受けました。現在ではルイセンコ学説は政治イデオロギーが科学と結びついた科学の黒歴史であり、結果としてソ連における科学の進歩を遅らせたと考えられています。温度などの物理・化学刺激が細胞の形質を変える、というあたりは少し前に世間を騒がせた STAP 細胞の理論を彷彿とさせ、再現実験などに無駄な時間・研究費が費やされるなど STAP 細胞をめぐる一連の騒動は、日本版のミニルイセンコ騒動だったのか、とも感じられます。ルイセンコ学説自体はおそらく全くのでたらめだったものと思われますし、科学を政争の具として用いることに同情の余地はありませんが、興味深いことに最先端のエピジェネティックス研究において、環境の変化によってゲノムに生じたエピジェネティックな変化が次世代にも引き継がれることが示されており、ルイセンコ学説が何らかの真実を含んでいたのではないかと妄想が膨らみます。

さて本号の Bone and Joint Research Update でも 30 編の最新論文を紹介させていただきます。皆様の基礎・臨床情報のアップデートにお役立ていただければ幸いです。

2018 年 12 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

- 非大腿骨近位部骨折後に持続する超過死亡: 相対的生存率分析より ——— 1
- 非定型大腿骨骨折の発生率, 危険因子, 骨折治癒: 多施設症例対照試験 — 3
- 大規模死体コホートによる大腿骨近位端骨折関連因子の同定 ————— 4

B 診断

- コルチゾル自律分泌の併存がある／ない副腎偶発腫瘍患者におけるコルチゾルおよび副腎アンドロゲンと海綿骨スコア (TBS) の関連 ————— 5
- 骨折は部位にかかわらず, 大腿骨骨密度の低下を加速させる ————— 6

C 治療

- ACTIVEExtend: 閉経後骨粗鬆症における18ヵ月間のアバロパラチドもしくはプラセボ投与後, 24ヵ月間アレンドロネート投与の検討 ——— 8
- 骨折リスクまたは併存症を有する骨粗鬆症患者の骨折頻度低減に対するテリパラチドの実臨床における有効性: 4つの前向き観察研究の統合的解析 ————— 10
- ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相試験: 24週での中間解析 ——— 11
- エルデカルシトールはリン再吸収に対するFGF23抵抗性を誘導し, Hypマウスの骨の病的表現型を改善する ————— 13
- デノスマブ長期投与が閉経後骨粗鬆症患者の骨組織形態計測上の指標と石灰化に及ぼす影響 ————— 15
- 海綿骨微細構造はデノスマブ治療中の閉経後女性における脆弱性骨折を予測しうる ————— 17
- ミノドロネート3年治療期間において, 女性骨粗鬆症患者の血清ホモステインレベルは腎機能障害の影響を受ける ————— 19

D リウマチの臨床

- 従来の合成疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブの安全性および有効性 (SELECT-NEXT): 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照第Ⅲ相試験 ————— 20
- X線陰性体軸性脊椎関節炎患者の寛解を維持するためのアダリムマブ療法の継続対休薬の有効性と安全性 (ABILITY-3): 多施設無作為化二重盲検試験 ————— 22
- 関節リウマチ患者の骨密度に対するグルココルチコイドの影響: システマティックレビューならびに無作為化比較試験のメタ解析 ————— 23
- 関節, 腸および皮膚の慢性炎症性疾患患者の大きなコホートにおける関節の骨の比較分析 ————— 25
- メトトレキサート効果不十分の早期関節リウマチ患者におけるアダリムマブ+メトトレキサートまたはメトトレキサート単独継続療法による治療後の疾患活動性および構造的進行の予測因子 ————— 26

II 基礎的研究

A 骨芽細胞と骨・軟骨形成, 骨基質蛋白

- 骨細胞は酸素濃度を感知することによりスクレロチンのエピジェネティック制御を介して骨量を調節する ————— 27
- FAM210A は骨と筋の構造と強度を規定する新規因子である ————— 29
- 転写コアクチベーター YAP/TAZ は骨芽細胞分化の異なるステージにおいて相反する効果をもつ ————— 31
- CD40 リガンド共刺激の中和によりマウス椎体の骨形成が促進し骨量が増加した ————— 33

B 破骨細胞と骨吸収

- 骨格の血管内皮を標的とする骨量減少の防止 ————— 34
- 可溶型 RANKL は成獣マウスの破骨細胞形成に寄与するが, 卵巣摘出に伴う骨量減少には影響を与えない ————— 36
- 選択的 Src ファミリーキナーゼ阻害薬 SU6656 は骨代謝アンカップリングを介して骨量を増加させる ————— 38

C ホルモンとサイトカイン

- ビタミン D はクロマチンリモデリング複合体 BAF を変換することにより β 細胞を保護する ————— 40
- 最も効率よく骨折を治癒させるためには 24R,5-水酸化ビタミン D₃ とそのエフェクター分子 FAM57B2 が必要である ————— 42
- DKK3 に依存する転写制御は加齢による骨格筋萎縮を調節する ————— 44
- 視床下部による代謝と骨密度の制御はガラニン依存的である ————— 46
- PGC-1 α は TAZ の発現誘導を介して骨粗鬆症や骨格系の老化における骨格系幹細胞の運命決定と骨-脂肪のバランスを制御する ————— 48
- XLH のモデルマウスである Hyp マウスにおける血中 FGF23 濃度の上昇は心肥大を惹起しない ————— 50

U.S.A. Hotline 中間選挙の向こう ————— 51

非大腿骨近位部骨折後に持続する超過死亡：相対的生存率分析より

Persistence of excess mortality following individual nonhip fractures: A relative survival analysis

Tran T, Bliuc D, Hansen L, Abrahamsen B, van den Bergh J, Eisman JA, van Geel T, Geusens P, Vestergaard P, Nguyen TV, and Center JR:

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 3205–3214, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景

大腿骨近位部骨折および臨床椎体骨折は、年齢やその他の因子を考慮しても高い死亡リスクに関与することが示されている。しかしながら、非大腿骨近位部骨折後の死亡リスクが高いか否か、あるいは死亡リスクが高まる期間についてはほとんど知られていない。

目的

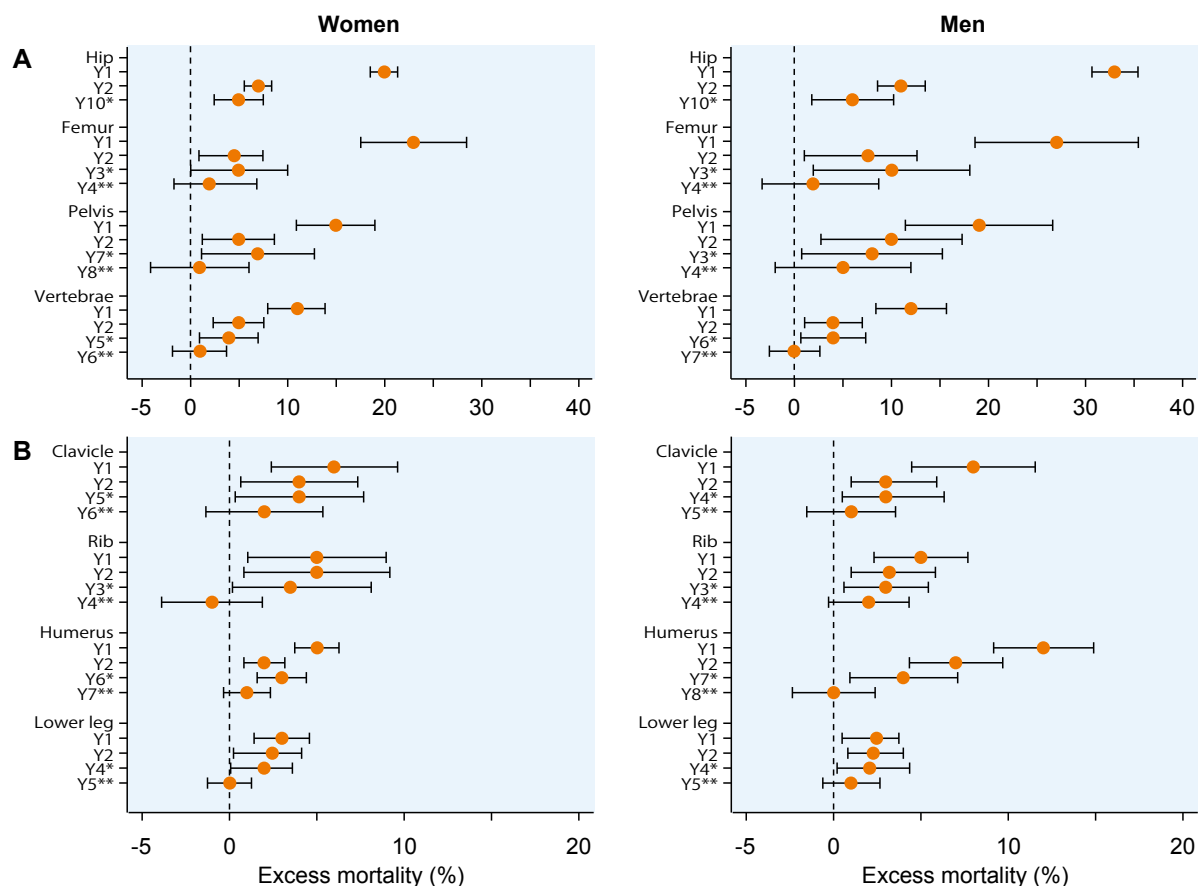
どの部位の骨折が骨折後の超過死亡と関連するのか、どのくらいの期間超過死亡が続くのかについて明らかにすることを目的とした。

対象と方法

国立レジストリー追跡研究に2001年に初回脆弱性骨折を経験した50歳以上のデンマーク人全員が登録され、彼らの死亡リスクについて10年間にわたり追跡された。骨折後に死亡するまでの正確な期間に対する各骨折の寄与度が相対的生存率分析を用いて調査され、背景人口の経時的な死亡率の変化として示された。

結果

2001年に脆弱性骨折を発症した21,123例の女性(年齢 72 ± 13 歳)および9,481例の男性(年齢 67 ± 12 歳)のうち、



【図】 各種脆弱性骨折毎の超過死亡と期間

(A) 近位骨折部位, (B) 遠位骨折部位. *骨折後の超過死亡率が有意に高い最後の年. **骨折後の死亡率が有意ではなくなる最初の年

Keywords 脆弱性骨折, 死亡率, 非大腿骨近位部骨折

[本文目次](#)

それぞれ10,668例と4,754例が死亡した。全ての近位あるいは下腿骨折後に超過死亡が認められた。多くは骨折後1年以内に死亡しており、その後死亡率は徐々に減少した。大腿骨近位部骨折は最も高い超過死亡率と関連した（1年後の超過死亡率は男性33%，女性20%）。1年後の超過死亡率は大腿部または骨盤骨折後で20～25%，椎体で10%，上腕骨，肋骨，鎖骨で5～10%，下腿骨で3%であった。大腿骨近位部骨折においては10年後まで、大腿部，その他の近位骨折，下腿骨折においても5年後まで有意な超過死亡が認められた（図）。

■結論

本研究により、広範な種類の脆弱性骨折が長期間の超過死亡の重大な寄与因子であることが示され、早期の介入が利益をもたらす可能性が示された。

■コメント■

これまでに大腿骨近位部ならびに椎体骨折が、年齢をはじめとした様々な因子とは独立した超過死亡のリスク因子であることが知られていた。本研究では、その他の部位の脆弱性骨折が死亡率に与える影響について、デンマークのコホートにより10年間にわたり検討している。その結果、上腕、肋骨、鎖骨、下腿骨といったこれまで報告が少なかった部位においても、骨折後の超過死亡が一定期間継続することが示された。これにより、大腿骨近位部以外の部位における脆弱性骨折に対しても、早期介入の必要性が示唆された。しかしながら、各脆弱性骨折と死因の直接的な関連や、骨折予防などの介入により死亡率を低減できるかについては明らかにされておらず、今後の課題といえる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和

非定型大腿骨骨折の発生率，危険因子，骨折治癒：多施設症例対照試験

Incidence, risk factors, and fracture healing of atypical femoral fractures: a multicenter case-control study

Lim S-J, Yeo I, Yoon P-W, Yoo JJ, Rhyu K-H, Han S-B, Lee W-S, Song J-H, Min B-W, and Park Y-S

Osteoporosis International 29:2427–2435, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

はじめに

近年，非定型大腿骨骨折（AFFs）とビスホスホネート製剤（BP）の長期投与の関連が注目されている。本検討では，閉経後韓国女性においてAFFsの発生率，危険因子およびBPのAFFs治癒への影響を検討することを目的とした。

方法

2010年1月から2014年12月までの三次医療機関8施設における，International Classification of Disease改訂第10版により股関節・大腿骨骨折と診断された6,644人の診療録とX線写真を後方視的に調査した。大腿骨近位部骨折，転子間骨折，大腿骨遠位部骨折，高エネルギー外傷性骨折，人工関節周囲骨折，病的骨折を有する6,238人を除外した。X線写真を用いて幾何学的指標を算出し，アメリカ骨代謝学会のAFFs基準（2013年）によりAFFsと定型大腿骨骨折（TFFs）を診断した。痛みなく荷重負荷が可能となり，前後・側面X線写真で骨折部皮質骨4カ所のうち3カ所の骨癒合が確認できる場合を骨折治癒とした。ロジスティック分析によりTFFsと比較したAFFsの危険因子，相互作用分析によりBPの骨折治癒への影響を検討した。

結果

AFFs患者は全て50歳以上の女性であったため，TFFs患者406人のうち男性44人と50歳未満の女性72人を除外した。196人（2.95%）にAFFsを認め，転子下骨折が90人，骨幹部骨折が106人であった。AFFs全例が女性（平均72歳）で，BP投与は148人（75.5%）で平均BP投与期間は5.2年であった。多変量ロジスティック分析では，BP使用，骨量減少または骨粗鬆症，関節リウマチ，糖尿病，冠状・矢状大腿骨彎曲，大腿骨骨幹部での外側皮質骨厚がAFFs発生と有意に関連した（表）。相互作用分析では，BP投与歴のあるAFFsは，BP投与歴のないTFFsと比較して骨折治癒が遅延する危険性が有意に高かった（ $p = 0.015$ ，オッズ比 = 2.94，95%信頼区間 = 1.23～7.01）。既報との比較では，本検討のAFFs発生率2.95%は白人（0.26～0.77%）や日本人（0.63%）より高値であった。

【表】多変量ロジスティック分析による非定型大腿骨骨折（AFFs）と各因子の関係

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Osteopenia or osteoporosis ^a	26.08 (13.52–50.30)	< 0.001	15.46 (3.54–67.46)	< 0.001
Bisphosphonates use	25.90 (12.45–53.85)	< 0.001	25.65 (10.74–61.28)	< 0.001
Rheumatoid arthritis	10.56 (1.40–79.88)	0.022	21.01 (1.78–250.10)	0.016
Diabetes	0.51 (0.28–0.92)	0.025	0.36 (0.14–0.94)	0.037
Cerebrovascular disease	0.36 (0.14–0.94)	0.037	0.33 (0.08–1.29)	0.111
Femoral head-neck offset ratio	0.01 (0.01–0.17)	0.002	0.12 (0.01–4.41)	0.249
Lever-arm ratio	21.83 (1.40–340.19)	0.028	2.02 (0.03–143.35)	0.745
Coronal femoral curvature	1.27 (1.14–1.41)	< 0.001	1.23 (1.04–1.45)	0.015
Sagittal femoral curvature	1.31 (1.19–1.45)	< 0.001	1.25 (1.09–1.44)	0.001
Lateral cortical thickness index at shaft level	3.23 (1.78–5.88)	< 0.001	1.08 (1.03–1.13)	0.001

OR odds ratio：オッズ比，CI confidence interval：信頼区間，^a Femoral neck BMD T-score < -2.0：大腿骨近位部骨密度Tスコア<-2.0

結論

閉経後韓国女性では，BP投与，骨量減少または骨粗鬆症，関節リウマチ，糖尿病，大腿骨彎曲，大腿骨骨幹部での外側皮質骨厚がAFFsの危険因子となり，BP投与歴のあるAFFsはBP投与歴のないTFFsより骨折治癒が遅延することが明らかとなった。

コメント

BP長期投与はAFFsの独立した危険因子であり，閉経後韓国女性のAFFs発生率は，既報の日本人（0.63%）や白人（0.26～0.77%）より高値であった。韓国では標準BP投与量が日本より多く，アジア人の大腿骨は白人と比較して湾曲していることが原因と思われる。BP長期投与はAFFsの危険因子であるが，BP非投与・中止により骨粗鬆症性骨折は増加するため，今後BP投与期間，BP中止後の治療についてさらなる検討が必要である。また，今回AFFsの25%はBP非投与例であったことから，糖尿病などAFFsの要因についてさらなる検討が望まれる。さらに，相互作用分析ではBP投与歴のあるAFFsとBP投与歴のないAFFsで骨折治癒に差がなかったことから，AFFsの骨折治癒遅延にもBP以外の要因が関係している可能性がある。今後縦断研究によりBP，AFFs，骨折治癒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

Keywords 非定型大腿骨骨折，ビスホスホネート，閉経後女性，危険因子，骨折治癒

[本文目次](#)

大規模死体コホートによる大腿骨近位端骨折関連因子の同定

Factors associated with proximal femur fracture determined in a large cadaveric cohort

Dragomir-Daescu D, Rossman TL, Rezaei A, Carlson KD, Kallmes DF, Skinner JA, Khosla S, and Amin S

Bone 116 : 196-202, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

多数の研究者が死体骨の骨折試験を用いて大腿骨近位部の骨折強度と種々の因子の関係性を調べてきた。これらの因子には大腿骨頸部骨密度、性別、年齢、大腿骨の形状などの患者因子や、落下速度や衝撃を受ける角度などの骨折イベントに関する因子が含まれる。しかし、我々の渉猟しえる限りでは、これらの因子全てを同じ実験系において同時に調べた研究はない。本研究ではこれら患者因子と骨折イベント因子が大腿骨骨折強度や骨折型への程度寄与するかを知るため、全ての因子を同時に多変量モデルに含めた。本研究の主目的はこれら各因子が骨折強度を予測できるかどうか、および各因子の骨折強度予測における相対的重要度を調べることである。第2の目的は各因子の骨折型予測における重要度を同様に調べることである。

方法と結果

197例の死体大腿骨近位部のDXAおよびCTスキャンを調べ、落下試験を行った。各大腿骨は3種類の落下速度と4種類の落下角度にてテストを行った。試験データより大腿骨強度を決定し、骨折後CTから骨折型を決定した（転子部骨折、頸部骨折など）。これらのデータを用いて骨折強度および骨折型を規定する因子を統計モデルを用いて解析した。大腿骨頸部の骨折強度を規定する因子として骨密度、性別、年齢、落下速度、頸体角の5つの因子が統計学的に有意であり（表）、骨折強度の80%を説明した。さらに、骨密度、性別、年齢（いずれも $P < 0.0001$ ）の3因子をモデルに組み込むと、骨折強度の79%を説明した。落下速度、頸体角は統計学的に有意な因子であったが、これらの因子をモデルに加えても、骨密度、性別、年齢のみで構築したモデルよりも、骨折強度予測力はさほど変わらなかった。骨折型に関しては骨密度が唯一の説明因子であり、骨密度が $0.2\text{g}/\text{cm}^2$ 減少すると大腿骨転子部骨折となるオッズが47%上昇することが分かった。

【表】大腿骨強度、骨折型に対する、全ての因子を同時に含めた多変量統計モデルおよび統計学的に有意な因子のみ含んだモデルでの各説明因子のP値

Variables	Strength		Fracture type	
	All variables included	Only significant variables included, with interactions ^a	All variables included	Only significant variables included
aBMD	<0.0001	<0.0001	0.0022	0.0099
Sex	<0.0001	<0.0001	0.35	Not included
Age	<0.0001	<0.0001	0.11	Not included
Neck-shaft angle	0.0152	0.0041	0.0174	Not included
Neck diameter	0.74	Not included	0.30	Not included
Neck axis length	0.86	Not included	0.28	Not included
Testing speed	0.0126	0.0135	0.40	Not included
Angle α	0.73	Not included	0.70	Not included
Angle β	0.11	Not included	0.23	Not included

^a相互作用項である骨密度×年齢($P = 0.0069$)および頸体角×試験速度($P = 0.0260$)は統計学的に有意であった。

結論

本研究では197例の死体大腿骨近位部を用いて、大腿骨近位部の骨折強度および骨折型の統計解析を行った。本研究から転倒関連因子や骨形状因子は骨折強度に寄与しないことが分かった。

コメント

本バイオメカ研究より、大腿骨近位部の骨折強度の大部分は年齢、性別、骨密度により規定されており、転倒の仕方や転倒時のエネルギー、患者自身の大腿骨近位部の形状にはほとんど影響されないことが分かった。実臨床において、従来から年齢、性別、骨密度から骨折リスクを推定しているが、本研究の結果からも従来の予測方法がきわめて妥当であると考えられた。

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

コルチゾル自律分泌の併存がある／ない副腎偶発腫瘍患者におけるコルチゾルおよび副腎アンドロゲンと海綿骨スコア(TBS)の関連

The association of cortisol and adrenal androgen with trabecular bone score in patients with adrenal incidentaloma with and without autonomous cortisol secretion

Kim B-J, Kwak MK, Ahn SH, Kim JS, Lee SH, and Koh J-M

Osteoporosis International 29 : 2299-2307, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

研究目的

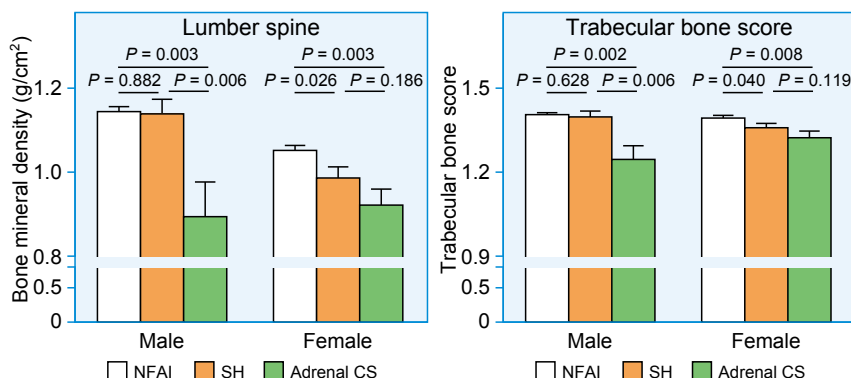
コルチゾルに対する感受性は白人とアジア人の民族間で差異があることが知られている。しかし、臨床症状を呈さない高コルチゾル血症 (subclinical hypercortisolism: SH) を伴う副腎偶発腫瘍 (adrenal incidentaloma: AI) 患者において、骨の微細構造指標である海綿骨スコア (trabecular bone score: TBS) を評価した報告は、白人における一報しか存在しない。本研究では、非機能性 (nonfunctional AI: NFAI), SH の合併、クッシング症候群の合併 (Cushing syndrome : CS) の3つのホルモン状態を有するAI患者において、TBSとコルチゾルおよび副腎アンドロゲンであるDHEA-Sの関連を調査した。

方法

61名のSH患者 (男性30名, 女性31名), 19名の副腎性CS患者 (男性4名, 女15名), および355名のNFAI (男性213名, 女性142名) において、TBS, 1mgの一晩デキサメタゾン抑制試験 (1mg DST) 後のコルチゾル濃度、およびコルチゾル / DHEA-S濃度比を測定した。

結果

交絡因子の調整後において、1mg DST後の血清コルチゾル濃度はTBSと負に相関した (男性: $\beta = -0.133$, $P = 0.045$; 女性: $\beta = -0.140$, $P = 0.048$)。女性では、コルチゾル / DHEA-S濃度比が高くなるほどTBSは低下したが ($\beta = -0.252$, $P < 0.001$), 男性では有意な関連を認めなかった。女性におけるこのコルチゾル / DHEA-S濃度比の負の相関は、1mg DST後の血清コルチゾル濃度で調整後においても統計学的に有意であった ($\beta = -0.221$, $P = 0.008$)。NFAI女性と比較して、SHを有する女性のTBSは2.2%低値であった ($P = 0.040$)。悪化した骨微細構造 ($TBS < 1.230$) は、1mg DST後の血清コルチゾル濃度 (オッズ比2.18, 95%信頼区間1.04 ~ 4.53) およびコルチゾル / DHEA-S濃度比 (オッズ比2.05, 95%信頼区間1.03 ~ 4.08) と関連した。



【図】非機能性副腎偶発腫瘍患者 (NFAI), 臨床症状を呈さない高コルチゾル血症患者 (SH), および副腎性クッシング症候群患者 (adrenal CS) における腰椎骨密度と海綿骨スコア (TBS) データは、年齢、BMI、閉経状態の有無 (女性の場合)、現在の喫煙の有無、3単位以上アルコール摂取の有無、および30分以上/日の日常屋外活動の有無で調整した平均土標準誤差で示す。

結論

SHを有するアジア患者において、性別を問わず軽微なコルチゾル過剰と、女性におけるDHEA-S低値は、骨質の障害に寄与する可能性がある。

コメント

SHは、サブクリニカルクッシング症候群と同義で、コルチゾルの自律性分泌を有するが臨床症状を有さない病態である。先行研究において、SHは骨粗鬆症や椎体骨折のリスクの上昇があり、少なくとも骨代謝においては臨床症状を有する疾患と考えられている。骨密度では骨粗鬆症と診断されないSHの40%以上の者に骨折を認めることから、SHは骨質劣化を惹起すると考えられている。

本研究では対照群であるNFAIと比較してSHでは、女性でのみTBSの有意な低値を認めたが、骨密度の低値と交絡している可能性があること、DHEA-S単独とTBSの直接的な関連は示されていないことから、筆者が提言する結語は明確には示されていないことに注意したい。しかしクッシング症候群の臨床症状の有無の判断は容易ではないため、骨粗鬆症の鑑別では、内因性ステロイド分泌過剰も念頭に置く必要があると思われる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

Keywords

サブクリニカルクッシング症候群, trabecular bone score (TBS), 1mg デキサメタゾン抑制試験, 副腎偶発腫瘍, 骨密度

[本文目次](#)

骨折は部位にかかわらず，大腿骨骨密度の低下を加速させる

Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the Study of Osteoporotic Fractures

Christiansen BA, Harrison SL, Fink HA, and Lane NE

Osteoporosis International 29 : 2201–2209, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

■背景

骨折の既往は新たな骨折のリスク因子であることが知られており，その原因として骨折に伴う身体機能の低下，転落リスクの上昇などがある。さらに，骨折による無動状態や炎症は全身性に骨密度の低下を引き起こすとされているが，骨折と骨折後の全身性の骨密度低下の関連を示した研究は未だ不十分である。

■方法・結果

Multicenter Study of Osteoporotic Fractures(SOF)に参加し，Visit 4 (1992～1994)，Visit 6 (1997～1998)で骨密度を測定した3,956人 (65歳以上の女性)を骨折歴のある患者群 (以下骨折群) と骨折歴のない患者群 (以下非骨折群) に分けて大腿骨骨密度低下の進行度を比較した。

Visit 4～6間 (4 year period) で，患者群のうち上半身の骨折や複数箇所の骨折歴がある場合，非骨折群と比

較して大腿骨骨密度の低下が有意に大きく，他の部位の骨折においても有意差はないもののその傾向が認められた (表1)。

さらに，骨折後骨密度低下がどの時期に起きているのか検討するため，Visit 4と6の間であるVisit 5でも骨密度測定を行っている患者群3,783人において4 year periodを骨折した時期を含む2年 (fracture interval) と，骨折した時期を含まない2年に分け，それぞれの時期での骨密度の低下を比較した。骨折群においては，fracture intervalにおいて骨折した時期を含まない2年と比較して有意に骨密度の低下が大きかったが，非骨折群では有意差はみられなかった (表2)。

これらの結果は，骨折は骨折自体の部位にかかわらず骨粗鬆症を全身性に引き起こし，骨折を契機とした骨粗鬆症は骨折後比較的早期から存在することを示唆している。

【表1】4 year periodでの1年あたり的大腿骨骨密度の変化

Fracture type	Number	Mean annual percent change in Total Hip BMD		
		Unadjusted (95% CI)	Multivariate adjusted (95% CI) ¹	Multivariate adjusted (95% CI) ²
None	3424	-0.67 (-0.71, -0.63)	-0.67 (-0.71, -0.63)	-0.66 (-0.70, -0.62)
Humerus	43	-1.02 (-1.40, -0.64)	-1.00 (-1.37, -0.63)	-1.00 (-1.37, -0.63)
Elbow	21	-1.22 (-1.75, -0.68)*	-1.26 (-1.79, -0.74)*	-1.18 (-1.70, -0.66)
Wrist	77	-0.76 (-1.04, -0.48)	-0.73 (-1.00, -0.45)	-0.68 (-0.95, -0.40)
Hand	13	-0.92 (-1.60, -0.24)	-0.94 (-1.61, -0.27)	-0.88 (-1.54, -0.22)
Vertebral	28	-1.34 (-1.81, -0.87)**	-1.29 (-1.75, -0.83)**	-1.26 (-1.72, -0.81)*
Rib	34	-0.67 (-1.09, -0.25)	-0.68 (-1.10, -0.27)	-0.72 (-1.13, -0.31)
Finger	16	-0.92 (-1.54, 0.31)	-0.98 (-1.58, -0.37)	-1.00 (-1.61, -0.38)
Face	15	-0.70 (-1.34, -0.07)	-0.60 (-1.22, -0.02)	-0.61 (-1.23, +0.01)
Clavicle	6	-1.84 (-2.84, -0.83)*	-1.87 (-2.85, -0.88)*	-1.85 (-2.83, -0.87)*
Any upper body single fracture	260	-0.93 (-1.09, -0.78)**	-0.92 (-1.07, -0.77)**	-0.89 (-1.05, -0.74)**
Ankle	58	-0.69 (-1.02, -0.37)	-0.73 (-1.05, -0.42)	-0.69 (-1.00, -0.37)
Foot	47	-0.69 (-1.05, -0.33)	-0.65 (-1.00, -0.30)	-0.65 (-1.00, -0.30)
Toe	19	-0.27 (-0.83, +0.29)	-0.28 (-0.83, +0.27)	-0.27 (-0.82, +0.28)
Lower leg	14	-0.77 (-1.43, -0.12)	-0.66 (-1.31, -0.02)	-0.65 (-1.29, -0.01)
Hip	38	-1.31 (-1.71, -0.91)**	-1.17 (-1.56, -0.77)*	-1.10 (-1.49, -0.71)*
Pelvis	14	-1.20 (-1.86, -0.54)	-1.18 (-1.82, -0.53)	-1.11 (-1.75, -0.47)
Knee	14	-0.63 (-1.31, -0.05)	-0.62 (-1.29, +0.04)	-0.59 (-1.26, +0.07)
Any lower body single fracture	210	-0.83 (-1.00, -0.66)	-0.80 (-0.97, -0.63)	-0.77 (-0.94, -0.60)
Multiple fractures—upper body only	25	-1.51 (-2.00, -1.02)***	-1.39 (-1.87, -0.91)**	-1.42 (-1.90, -0.93)**
Multiple fractures—upper or lower body	62	-1.42 (-1.73, -1.11)***	-1.31 (-1.61, -1.00)***	-1.30 (-1.60, -0.99)***

1: 年齢で調整

2: 年齢，歩行速度，ビスホスホネート・エストロゲン・ステロイド使用歴，身長，体重，Visit 4時点の大腿骨骨密度で調整

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Keywords 骨粗鬆症，DXA，骨折治癒，骨折リスク評価

[本文目次](#)

【表2】 Fracture intervalとその前後2年における1年単位での大腿骨骨密度の変化

	Number	Mean annual % change in total hip BMD (mean (95% CI))			p value [#]
		2-year interval before fracture interval	2-year interval during which fracture occurred	2-year interval after fracture interval	
Fracture during visit 5–visit 6		Visit 4–visit 5	Visit 5–visit 6		
Upper body single fracture	133	–0.51 (–0.89, –0.14)	–1.23 (–1.60, –0.85)*		0.007
Lower body single fracture	98	–0.37 (–0.90, 0.16)	–1.20 (–1.73, –0.66)*		0.036
Fracture during visit 4–visit 5		Visit 4–visit 5	Visit 5–visit 6		
Upper body single fracture	119		–1.00 (–1.48, –0.52)*	–0.76 (–1.24, –0.28)	0.527
Lower body single fracture	98		–1.31 (–1.79, –0.82)*	–0.09 (–0.57, 0.40)*	0.003
No fracture during visit 4–visit 6		Visit 4–visit 5	Visit 5–visit 6		
	3292	–0.56 (–0.62, –0.49)		–0.72 (–0.79, –0.66)	0.001

(データは年齢、身長、体重、ビスホスホネート・エストロゲン・ステロイド使用歴、Visit 4時点の大腿骨骨密度で調整済み)。

* V4～V5、V5～V6間で非骨折群と骨折群に有意差あり(p<0.05)。

p-value それぞれの群におけるV4～V5、V5～V6間の有意差検定。

■結論

骨折は部位にかかわらず全身性の骨粗鬆症を引き起こし、新たな骨折のリスクとなりうる。今後骨折が骨粗鬆症を引き起こすメカニズムの解明が望まれる。

■コメント■

この論文はあくまでも因果関係のみを示唆する結果であり、メカニズムは不明のままである。しかし、骨折そのものが部位にかかわらず全身性の骨粗鬆症を引き起こしうるということを示した重要な知見である。

骨折の負の連鎖を予防することは、患者のADL低下や苦痛などを予防するだけでなく、医療費や介護費の増加を防ぐことにも繋がる。これらは超高齢社会の日本において喫緊の課題であるため、今後骨折が全身性の骨粗鬆症を引き起こすメカニズムに迫る研究が望まれる。

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

ACTIVEExtend：閉経後骨粗鬆症における18ヵ月間のアバロパラチドもしくはプラセボ投与後，24ヵ月間アレンドロネート投与の検討

ACTIVEExtend: 24 months of alendronate after 18 months of abaloparatide or placebo for postmenopausal osteoporosis

Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu M-Y, Fitzpatrick LA, Mitlak B, Papapoulos S, Rizzoli R, Dore RK, Bilezikian JP, and Saag KG

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 2949-2957, 2018

© 2018 Endocrine Society

■背景・目的

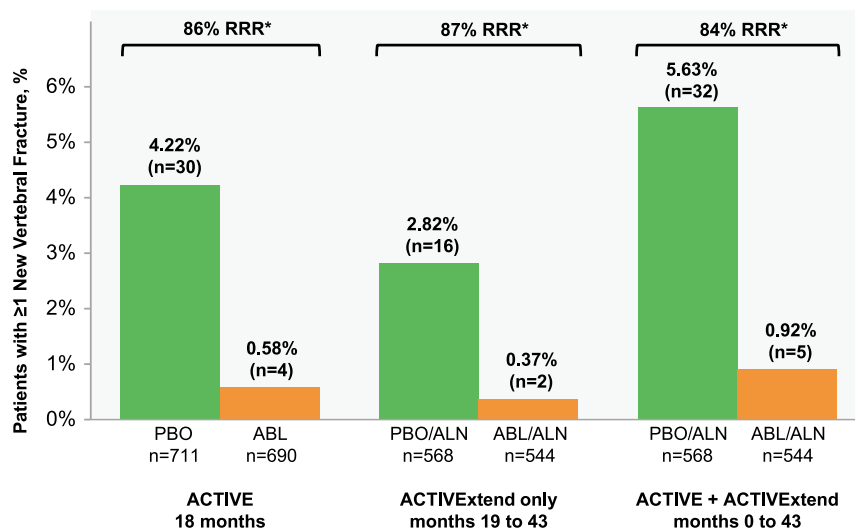
骨粗鬆症治療として承認されている骨形成促進薬は，副甲状腺ホルモン受容体1型を介して作用する。骨形成促進薬は使用期限が24ヵ月以内と制限されており，中止後は急速に骨量が減少するため骨吸収抑制薬による逐次療法が必要である。アバロパラチド（ABL）は副甲状腺ホルモン関連ペプチド（PTH-rp）アナログであり，国際多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験[Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE)]では，ABLの新規椎体骨折発生抑制効果，骨密度増加効果が報告された。ABLも骨吸収抑制薬による逐次療法が必要であり，本研究ではABL治療後にアレンドロネート（ALN）による逐次療法による閉経後骨粗鬆症への影響を検討した。

■対象と方法

ACTIVEでABLもしくはプラセボ（PBO）治療を完了した女性を対象に，24ヵ月のALN投与を行った。ACTIVE開始時から本延長試験（ACTIVEExtend）終了までの計43ヵ月間，椎体，非椎体の骨折発生，骨密度の変化を検討した。

■結果

ACTIVEからABL群558人，PBO群581人（完遂した対象者の92%）が組み込まれた。全43ヵ月間の治療で，ABL/ALN群の0.9%に新たな形態学的椎体骨折が発生し，PBO/ALN群では5.6%の発生であり，84%の相対リスクの低下を認めた（図）（ $p < 0.001$ ）。ACTIVEExtend期間のみの解析では，椎体骨折の相対リスク低下は87%であった（ $p = 0.001$ ）。 Kaplan-Meier 曲線では，非椎体骨折，臨床骨折，主要な骨粗鬆症性骨折の発生率もPBO/ALN群に比較してABL/ALN群で



【図】 ACTIVE, ACTIVEExtendのみ, ACTIVEプラスACTIVEExtendにおける新規椎体骨折の発生開始時と開始以降特定の時点で椎体X線をうけた者を対象に，改良型intent-to-treat (mITT)解析を用いて椎体骨折発生率を解析した。ACTIVEにおいて，PBOに比較してABLは新規椎体骨折発生相対リスクを86%低下した。ACTIVEからACTIVEExtendまでの登録，割付までの1ヵ月間（18から19ヵ月まで）の治療ギャップは了承された。ACTIVEExtend期間のみの解析では，椎体骨折の相対リスク低下は87%であった（ $p = 0.001$ ）。カプランマイヤー曲線では，非椎体骨折，臨床骨折，主要な骨粗鬆症性骨折の発生率もPBO/ALN群に比較してABL/ALN群で有意に低かった（全て $p < 0.05$ ）。ACTIVEの期間で認められた骨密度（腰椎，大腿骨近位部，大腿骨頸部）の上昇は，ACTIVEExtendでさらに上昇した。大腿骨近位部骨折は，ABL/ALN群で0例であったがPBO/ALN群では5症例報告された。有害事象は両群間で同様であった。

有意に低かった（全て $p < 0.05$ ）。ACTIVEの期間で認められた骨密度（腰椎，大腿骨近位部，大腿骨頸部）の上昇は，ACTIVEExtendでさらに上昇した。大腿骨近位部骨折は，ABL/ALN群で0例であったがPBO/ALN群では5症例報告された。有害事象は両群間で同様であった。

■結語

18ヵ月間のアバロパラチド治療の後に24ヵ月間アレンドロネート投与は椎体骨折，非椎体骨折のいずれにおいてもリスクを低下し，骨密度も上昇させた。したがって，ABL治療の逐次療法としてALN投与は骨粗鬆症性骨折リスクを有する閉経後女性において効果的な治療選択である。

■コメント■

ABLはテリパラチドと同様に副甲状腺ホルモン受容

体1型を介して作用するが、テリパラチドよりも骨同化作用が大きいと考えられており、本邦でも今後の臨床使用が期待されている。しかしながら、テリパラチドと同じくABL投与終了後にも骨量は急速に減少するため、骨吸収抑制薬による逐次療法が必須である。したがって、本試験でABL/ALNにおける骨折リスク抑制、骨密度上昇への有用性が確認されたことは非常に重要な結果である。さらに、ACTIVE試験ではPBOに比較した新規椎体骨折発生の相対リスク低下が86%であったのに対し、ACTIVEExtendではALNを使用した実薬群に対する相対リスク低下も87%と同等であった。このことは、ABLの骨強度への有益な効果がALNへ切り替え後も持続している可能性を示しており、ABL/ALN逐次療法はALN単独使用より期待できる治療法と考えられる。一方、テリパラチドは著明な腰椎骨密度増加効果に比較して大腿骨骨密度への影響は限定的である。ACTIVEでは、ABLはテリパラチドと比較して大腿骨骨密度の増加効果に優れることが示されており、さらに本延長試験においても腰椎骨密度に加えて大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度の持続的な上昇が認められている。本試験は大腿骨近位部骨折をエンドポイントとしていないため、その発生数は両群とも少なかった。しかしながら、ABL/ALN群で大腿骨近位部骨折の発生が0であったことからABLの大腿骨近位部骨折リスクの抑制効果も期待される結果と考えられる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

*訳者注：アバロパラチドは本邦未承認

骨折リスクまたは併存症を有する骨粗鬆症患者の骨折頻度低減に対するテリパラチドの実臨床における有効性：4つの前向き観察研究の統合的解析

Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies

Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, Enomoto H, Melby TE, Disch DP, Marin F, and Krege JH:

Bone 116 : 58-66, 2018.

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

■背景

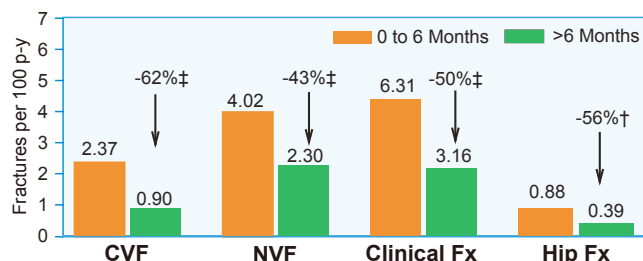
テリパラチドは、複数の臨床試験において、骨折率を有意に低減した。しかしながら、これらの研究における対象者は比較的限定されており、臨床的に重要な患者のサブグループにおける骨折アウトカムを分析するには患者数が少なすぎた。本研究では、実臨床で行われた4つのテリパラチドの観察研究から骨粗鬆症患者のサブグループにおける骨折アウトカムを分析した。

■方法

患者は24ヵ月間テリパラチド20 μ g/日の投与を受けた。骨折率は、はじめの骨折に対する区分別対数モデルを用い、0～6ヵ月までと6ヵ月超とで比較した。臨床椎体骨折(CVF)、非椎体骨折(NVF)、および臨床骨折(CVFとNVFの合計)に対して、性別、75歳未満または75歳以上、糖尿病、ビスホスホネート治療歴、関節リウマチ、グルココルチコイド使用、大腿骨近位部既存骨折、椎体既存骨折の各サブグループに対して分析を行った。

■結果

対象者は、8,828人(女性が8,117人、92%)で、平均(標準偏差)年齢71(10.6)歳、テリパラチド治療期間は17.4(8.6)ヵ月であった。全体として、投与開始から6ヵ月までに比して6ヵ月超では、CVF、NVF、臨床骨折、大腿骨近位部骨折の発症率は、それぞれ62%、43%、50%、56%の低下を示した(すべて $p<0.005$)(図)。サブグループの解析では、男性のNVF($n=710$ 、開始から6ヵ月間の骨折率が低かった)、グルココルチコイド使用患者、大腿骨近位部既存骨折患者のCVFを除くすべての骨折頻度は、投与開始6ヵ月以降に有意に低下していた。CVFに対する年齢($p=0.074$ 、75歳未満の治療反応性が良好)、臨床骨折に対する糖尿病($p=0.046$ 、糖尿病で治療反応性が良好)を除くすべてのサブグループで、CVF、NVF、臨床骨折に対するテリパラチドの有効性は一貫して認められ、骨折頻度は時間経過とともに有意な低下を認めた。グルココルチコイド使用、ビスホスホネート治療歴、椎体骨折の既往は、CVF、NVF、臨床骨折の骨折頻度上昇と関連していた。関節リウマチ、大腿骨近位部骨折の既往、および女性



【図】骨折のタイプと治療期間による骨折率。臨床椎体骨折、非椎体骨折、臨床骨折および大腿骨近位部骨折の骨折率は、対照期間(0～6ヵ月、オレンジ色)および対照後期間(6ヵ月超、緑色)に対する100人・年あたりで示した。図中の表記は、骨折率、対照期間に対する対照後期間の骨折減少率、および2つの期間での統計学的有意差を示す。† $p<0.005$; ‡ $p<0.0001$ 。略語：CVF、臨床椎体骨折；Fx、骨折；NVF、非椎体骨折；p-y、治療の人・年

は、NVF、臨床骨折の骨折頻度上昇と関連していた。また、加齢は、CVF、臨床骨折の骨折頻度上昇と関連していた。

■結論

実臨床で行われた4つの観察研究結果によると、臨床的に重要な骨粗鬆症患者のいずれのサブグループにおいても、CVF、NVF、臨床骨折の骨折頻度は、テリパラチド治療により統計学的に有意に減少していた。以上の結果を解釈する場合、元にした研究が対照群のない研究デザインであることを考慮するべきである。

■コメント■

本研究は、わが国で行われたJapan Fracture Observational Study (JFOS)、欧州のEFOS、ExFOS、米国のDANCEの4つの観察研究のデータを統合し、テリパラチド連日製剤(20 μ g/日・皮下注射)の実臨床における有効性を解析したものである。女性、高齢、関節リウマチの罹患、ステロイド使用、糖尿病、ビスホスホネート治療歴、さらに椎体骨折や大腿骨近位部骨折の既往、これらの患者はいずれも骨折リスクが高いと考えられ、実際にほぼその通りの結果であるが、テリパラチドはどのサブグループでも有意に骨折リスクを減少させていた。すなわち、ビスホスホネート治療歴、ステロイドや既存骨折の有無などにかかわらず、高リスク患者に対するテリパラチドの有効性が改めて示されたといえよう。また、研究手法から考えて、実際の骨折発症の抑制率はさらに高いものと想定される。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

Keywords テリパラチド、骨折リスク、観察研究、グルココルチコイド、糖尿病、関節リウマチ

[本文目次](#)

ランダム化二重盲検プラセボ対照第3相試験：24週での中間解析

A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: Week 24 primary analysis

Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenicky P, Ruppe MD, Portale AA, Weber T, Pitukcheewanont P, Cheong HI, Jan de Beur S, Imanishi Y, Ito N, Lachmann RH, Tanaka H, Perwad F, Zhang L, Chen CY, Theodore-Okklot C, Mealliffe M, San Martin J, and Carpenter TO

The Journal of Bone and Mineral Research 33 : 1383-1393, 2018

© 2018 The Authors. Journal of Bone and Mineral Research Published by Wiley Periodicals, Inc.

背景

X染色体伴性低リン血症 (X-Linked Hypophosphatemia: XLH) では、*PHEX* 遺伝子の機能喪失型変異により血中線維芽細胞増殖因子23 (Fibroblast growth factor 23: FGF23) が不適切に上昇しており、腎臓でのリン排泄亢進と慢性低リン血症を呈する。成人XLHでは慢性的な骨痛/筋痛、こわばり、低身長、下肢の変形、骨軟化症による骨折/偽骨折、変形性関節症の増加、歯膿瘍、腱付着部位の石灰化といった症状を認める。ブロスマブはFGF23に対する完全ヒト型モノクローナル抗体であり、低リン血症を改善する。本報告は成人XLHを対象としたブロスマブのランダム化二重盲検プラセボ対照第3相試験の、プラセボ対照期間24週までの結果を解析したものである。

方法

低リン血症と疼痛を認めるXLH症例134名をブロスマブ1mg/kg (4週に1回の皮下注射) 群 (68例) とプラセボ群 (66例) にデータの差が生じないように割り付け、皮下注射から2週間後 (ピーク) と4週間後 (トラフ) での血清リン (Pi) や補正カルシウム (cCa), iPTH濃度、また関節炎評価や疼痛の指標をプラセボ対照期間である24週までで比較解析した。

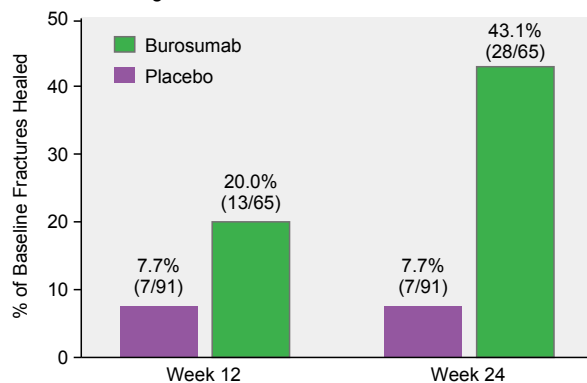
結果

ブロスマブ群では94.1%の症例でPiのピーク値の平均が正常下限を上回っていたが、プラセボ群で上回っていたのは7.6%であった ($p < 0.001$)。またブロスマブ群では関節炎の評価指標であるWOMACスケールのこわばりの指標で有意な改善を認めた (最小二乗平均 ± 標準誤差, -8.1 ± 3.24 ; $p = 0.012$)。WOMACの運動機能指標 (-4.9 ± 2.48 ; $p = 0.048$) や疼痛の指標であるBPIでの最大疼痛 (-0.5 ± 0.28 ; $p = 0.092$) でも改善傾向を認めたが統計学的有意差は得られなかった (解析にHochberg multiplicity adjustmentを利用)。24週目の単純X線でプラセボ群ではベースラインで認めていた骨折/偽骨折の7.7%が消失したのに対して、ブロスマブ群では43.1%が消失しており (図), オッズ比で骨折/偽骨折の治癒率は16.8倍であった ($p = 0.001$)。骨形成マーカー (PINP) と骨吸収マーカー (CTX) はブロスマブ群で骨リモデリングの正常化を反映し上昇している。安全性指標は両群で同等であり、治療関連の重篤な有害事象は認めなかった。また血中/尿中CaやiPTHの値に有意差はなく、腎石灰化病変の増加も認めなかった。

結論

以上よりブロスマブは成人XLHに対して安全に使用できる有効な新規治療薬と言える。

A Fracture Healing

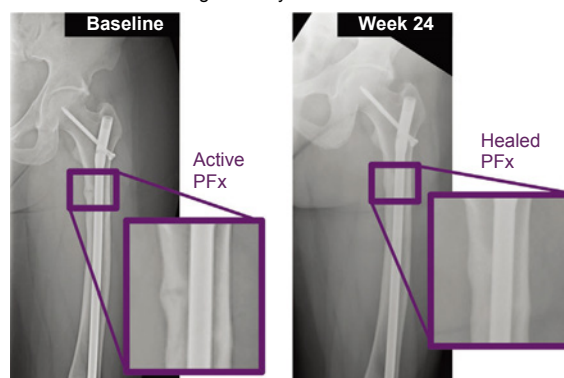


【図】 プラセボ群とブロスマブ群での骨折/偽骨折治癒率の比較

A: 単純X線においてプラセボ群では24週目で骨折/偽骨折の改善率が7.7%であったのに対して、ブロスマブ群では43.1%であった。

B: 左大腿骨大転子下偽骨折後に髓内釘を挿入し、従来療法で長期経過観察していたものの完全な骨癒合を認めていなかった部位で、ブロスマブによる24週間の加療による完全癒合を認めていた。

B Pseudofracture Healing in a 38-year-old Woman Treated with Burosumab



■コメント■

XLHでは、以前は小児期の低身長やX脚、O脚が主に注目され、従来の活性型ビタミンDやリン製剤による治療が骨端線閉鎖後は中止されるケースも少なくなかった。しかし当然成人となっても慢性低リン血症性による骨軟化症から、成人発症の、腫瘍性骨軟化症やビタミンD欠乏症性骨軟化症、ファンconi症候群などと同様に骨折/偽骨折のリスクが上昇する。また軽症で骨折/偽骨折がない症例でも長期経過では、おそらく関節のアライメント異常などから、変形性関節症や、アキレス腱、脊柱靱帯などの異所性石灰化（後縦靱帯骨化症、黄色靱帯骨化症など）を発症する。

病因であるPHEXタンパクの異常がリン感知閾値の低下を惹起しており、従来の活性型ビタミンDやリン製剤ではFGF23の上昇を来して、血清リン濃度の常時正常化は困難である。よって従来療法では低身長や骨変形、骨折/偽骨折リスクの上昇は完全には改善できない。本検討はプラセボ対照で、従来療法を対象としたものではないが、研究開始時には98%の参加者が従来療法を受けていたものの、約半数で活動性の骨折/偽骨折を認めていたことから、従来療法の効果が限定的であることがわかる。この点で、24週間という骨代謝の観点ではごく短期間で、プロスマブ群が骨折/偽骨折の43.1%を改善したことは、従来療法と比較し同薬が非常に有効であることを示す注目すべき結果だと思われる。一方、こわばりの指標は有意に改善したが、運動機能や最大疼痛の指標は改善傾向を認めるものの有意ではなかった。前述のように骨軟化症が長期に経過すると不可逆的な変形性関節症や異所性石灰化を生じる。今回の結果は成人XLH症例の運動機能障害や疼痛にこれらの不可逆的成因が寄与していることを再確認させる結果であったと考える。

今後は小児期などの早期にプロスマブで治療介入を開始することで、このような長期合併症をどこまで予防できるかといった超長期的な観察研究が望まれる。小児XLHに関しては52例をプロスマブ投与群2週ごと、もしくは4週ごとに割り付けたオープンラベルでの第2相試験の結果が報告されている（Carpenter TO, 2018, *N Engl J Med*）。この検討でも血清リン濃度は正常化し、40、64週後のレントゲンでのくる病の骨変形指標（RSS, RGI-C）や身長増加の著明な改善を認めた。また2週ごとの投与の方が明らかに4週ごとより改善率が高かった。この試験の結果を受け、その後開始された従来治療群を対象とした小児第3相試験の結果を待たずに、欧州では2018年2月に小児XLHを対象として、また北米では2018年4月に小児および成人XLHを対象として医薬品販売承認を取得している。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

*訳者注：プロスマブは本邦未承認

エルデカルシトールはリン再吸収に対するFGF23抵抗性を誘導し、Hypマウスの骨の病的表現型を改善する

Eldecalcitol causes FGF23 resistance for Pi reabsorption and improves rachitic bone phenotypes in the male Hyp mouse

Kaneko I, Segawa H, Ikuta K, Hanazaki A, Fujii T, Tatsumi S, Kido S, Hasegawa T, Amizuka N, Saito H, and Miyamoto K-I

Endocrinology 159 : 2741-2758, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景

X連鎖性低リン血症性くる病(X-linked hypophosphatemic rickets: XLH)は、遺伝性くる病の中で最も頻度の高い疾患である。XLHはX染色体上のPHEX遺伝子の機能喪失型変異により惹起され、高線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor: FGF) 23血症による腎臓からのリン排泄の亢進を呈する。XLH患者は、リン製剤および活性型ビタミンD製剤により治療される。今回筆者らは、ビタミンD₃誘導体であるエルデカルシトール(ED71)のXLHに対する効果を、XLHのモデルマウスであるHypマウスを用いて検討した。

方法

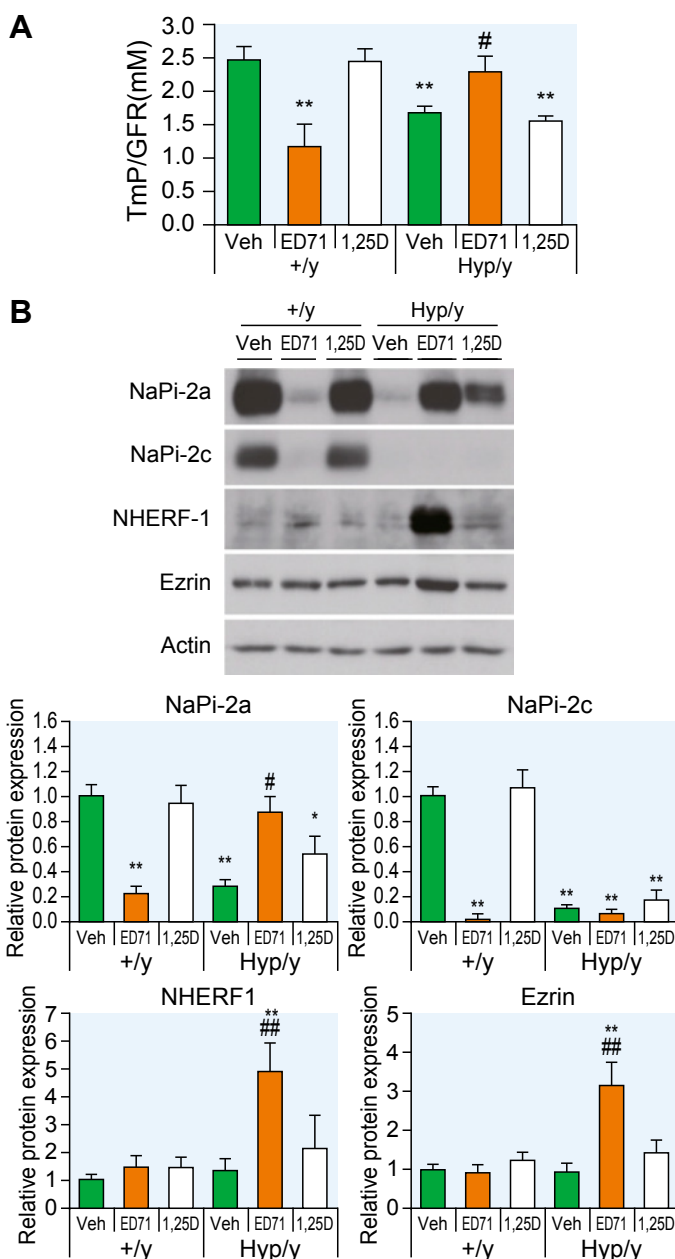
4週齢のHypマウスおよび野生型マウスに、ED71あるいは1,25-水酸化ビタミンD(1,25-dihydroxyvitamin D: 1,25D)を4週間にわたり週5日皮下投与し、その効果を検討した。

結果

野生型マウスでは、ED71の投与により腎での1,25Dの産生が抑制され、尿細管リン再吸収閾値(TmP/GFR)が低下し、腎臓からのリン排泄が亢進した(図A)。対照的にHypマウスでは、ED71の投与により血中FGF23濃度はさらに上昇したにも関わらず、TmP/GFRが上昇、すなわちFGF23によって抑制されていた腎臓でのリンの再吸収が完全に回復した(図A)。この時、FGF23によって抑制されていた、リンの再吸収を担う近位尿細管のリントランスポーターであるNaPi-2a蛋白の発現も回復していた(図B, C)。一方、同じリントランスポーターであるNaPi-2c蛋白の発現は、ED71の投与によって回復しなかった(図B, C)。加えて、ED71はNaPi-2a蛋白の安定性に関与するNHERF-1およびEzrinの発現を増加させた(図B)。さらに、ED71の投与はHypマウスの低体重、低リン血症、低骨量、低骨塩量、成長板の構造異常を改善した。

考察

ED71はHypマウスにおいて、FGF23抵抗性を誘導し、リンの再吸収を回復させ、骨の病的表現型を改善した。

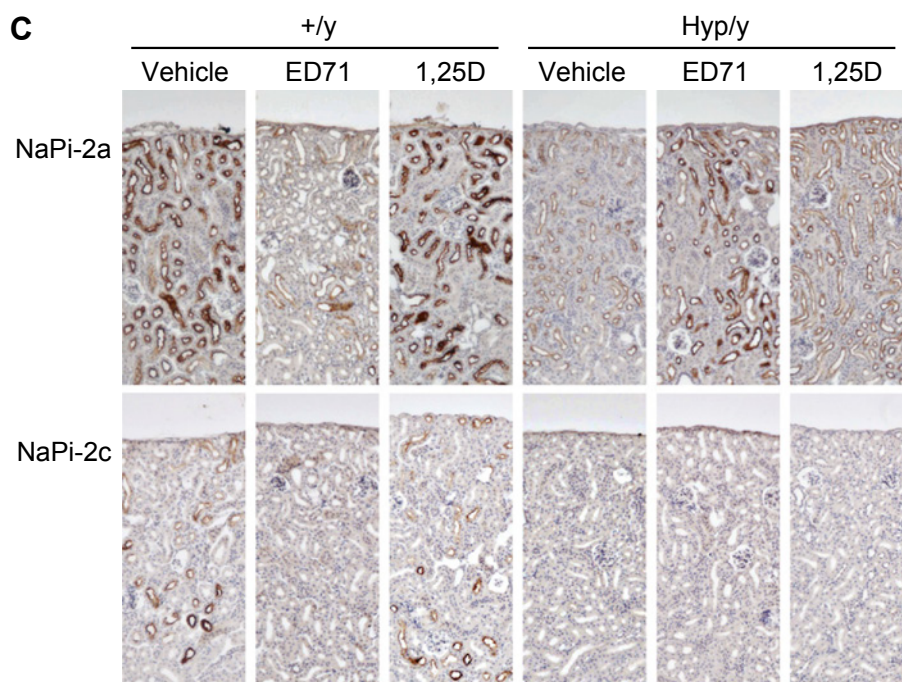


【図】ED71による腎臓でのリン代謝の変化

A: 尿細管リン再吸収閾値(TmP/GFR)

B: 腎臓の刷り縁膜小胞のウェスタンブロッティング、下段は各蛋白の発現量をグラフ化したもの

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 野生型マウスのコントロール群に対して。# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, Hypマウスのコントロール群に対して



【図】ED71による腎臓でのリン代謝の変化
C：腎臓のNaPi-2aおよびNaPi-2cの免疫組織学的検討

ED71投与の効果は、Hypマウスと野生型マウスとで異なっていた。ED71がHypマウスにおいてFGF23による尿細管でのリン再吸収の抑制を解除する詳細な機構については、更なる検討が必要である。

■コメント■

XLHはFGF23関連低リン血症性くる病の中で、最も頻度の高い疾患である。責任遺伝子はX染色体上の*PHEX*で、X連鎖性の遺伝形式をとる。FGF23がクローニングされた後、XLHが高FGF23血症により惹起されることが明らかとなった。一方、*PHEX*蛋白の機能については未だ不明であり、本遺伝子変異により高FGF23血症が惹起される機序の解明には至っていない。XLHの治療については、従来リン製剤と活性型ビタミンD製剤による加療が行われてきた。エルデカルシトールはビタミンD₃誘導体であり、すでに骨粗鬆症治療薬として臨床使用されている。エルデカルシトールが、1,25-水酸化ビタミンDとは異なり、FGF23による尿細管リン再吸収の抑制を解除する作用を有しているという本報告は興味深い。

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

デノスマブ長期投与が閉経後骨粗鬆症患者の骨組織形態計測上の指標と石灰化に及ぼす影響

Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis

Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, Kendler D, Rizzo S, Valter I, Wagman RB, Yin X, Yue SV, and Boivin G

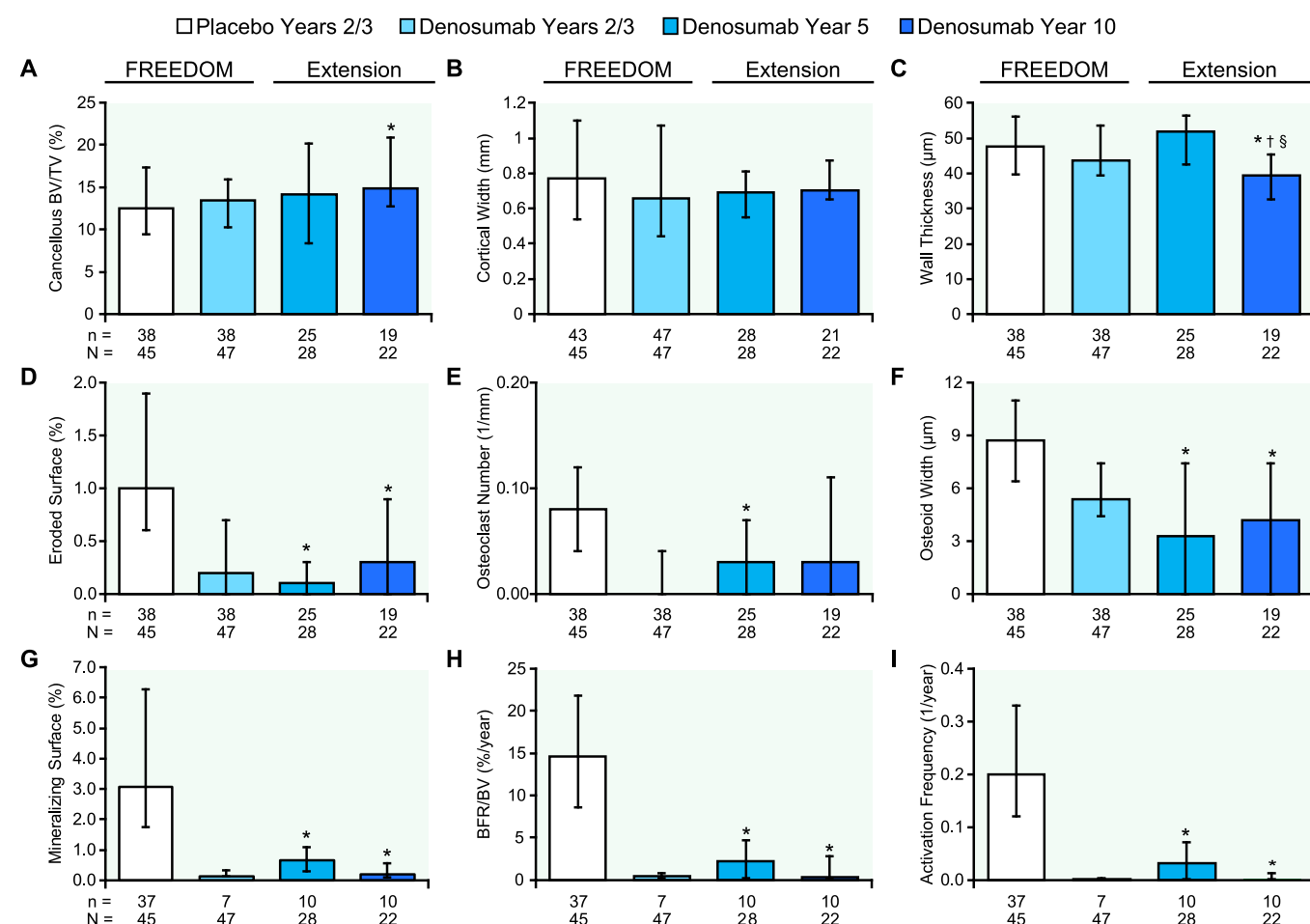
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103 : 2498-2509, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景

デノスマブは骨吸収抑制薬の一種であり、破骨細胞の産生や活性調節において重要なサイトカインであるRANKLを阻害する。閉経後骨粗鬆症患者に対するデノスマブの効果を検討するFREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) 試験の結果から、デノスマブは開始後10年

にわたり骨量増加作用と新規骨折発症抑制作用を有することが示された。一方、デノスマブの長期投与により、骨リモデリングの過剰抑制 (oversuppression) や骨基質の過剰な石灰化 (hypermineralization) が生じ、骨質が悪化する可能性が懸念されている。そこで今回、FREEDOM 試験参加者の腸骨生検組織を用いて、デノスマブ長期投与に伴う骨組織像の変化について検討した。



【図】 デノスマブ長期投与に伴う骨組織形態計測上の指標の変化

デノスマブ投与5年後あるいは10年後の骨組織では、コントロール群(プラセボ2～3年投与群)の骨組織と比較して、皮質骨幅に有意な変化を認めなかった(B)。一方、デノスマブ投与群で、海綿骨量の増加(A)、骨梁単位壁幅の減少(C)、海綿骨浸食面の減少(D)、破骨細胞数の減少(E)、類骨幅の減少(F)が認められた。また、骨石灰化面(G)、骨形成速度(H)、骨梁単位活性化率(I)はデノスマブ投与群で低下していた。

N: 参加者数, n: 解析したデータ数, * P<0.05(プラセボ2～3年投与群と比較), + P<0.05(デノスマブ2～3年投与群と比較), § P<0.05(デノスマブ5年投与群と比較)

Keywords FREEDOM 試験, デノスマブ, 長期投与, 骨形態計測, 骨微細構造

[本文目次](#)

■方法と結果

1) 対象と方法

FREEDOM試験は、3年間の二重盲検プラセボ対照試験である。7,808人の閉経後女性が参加し、半年毎にデノスマブ60mgあるいはプラセボを皮下投与された。その後のFREEDOM延長試験では、全ての参加者が7年間にわたり半年毎にデノスマブを皮下投与された。FREEDOM試験におけるプラセボ2～3年投与群（コントロール群）（45名）、FREEDOM試験におけるデノスマブ2～3年投与群（47名）、FREEDOM延長試験参加デノスマブ5年投与群（28名）、デノスマブ10年投与群（22名）の4群に分けて、骨組織像を比較した。

2) 結果

4群ともに、骨組織は正常な層状構造と石灰化を呈し、骨軟化症、線維性骨、骨髄線維化などの病的変化を認めなかった。骨形態計測では、デノスマブ5年投与群あるいは10年投与群の骨組織では、コントロール群（プラセボ2～3年投与群）の骨組織と比較して、皮質骨幅に有意な変化を認めなかった（図B）。一方、デノスマブ投与群で、海綿骨量の増加（図A）、骨梁単位壁幅の減少（図C）、海綿骨浸食面の減少（図D）、破骨細胞数の減少（図E）、類骨幅の減少（図F）が認められた。また、骨石灰化面（図G）、骨形成速度（図H）、骨梁単位活性化率（図I）はデノスマブ投与群で低下していた。さらに、デノスマブ投与群で、骨基質の石灰化の程度を評価する指標（degree of mineralization of bone: DMB）の上昇と石灰化のばらつきを評価する指標（heterogeneity index: HI）の減少が見られた。これらの指標はいずれも投与5年後で定常状態に達し、その後はあまり変化しなかった。

■結論

腸骨生検組織の解析から、デノスマブ長期投与後も正常な骨構造が保たれ、骨微細構造の改善、骨代謝回転の抑制、骨基質石灰化の増加が認められた。FREEDOM試験で示された強力な骨折抑制効果と本検討の結果から、デノスマブによる長期の骨リモデリングの抑制は、骨強度を低下させることはないものと考えられた。

■コメント■

閉経後骨粗鬆症では、骨吸収が骨形成を上回るアンカップリングにより、骨量減少が進行する。したがって、骨吸収抑制薬は現在の閉経後骨粗鬆症治療の中心的存在となっている。一方、非典型大腿骨折などの、骨吸収抑制薬による過剰な骨リモデリング抑制に起因すると考えられる合併症が報告され、骨吸収抑制薬の長期投与の是非が議論されている。腸骨生検組織を用いた本検討においてデノスマブ長期投与の安全性が示されたことは、骨粗鬆症治療に関わる医師および患者にとって朗報である。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

海綿骨微細構造はデノスマブ治療中の閉経後女性における脆弱性骨折を予測しうる

Trabecular bone microarchitecture predicts fragility fractures in postmenopausal women on denosumab treatment

Butscheidt S, Rolvien T, Vettorazzi E, and Frieling I

Bone 114 : 246-251, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

近年、閉経後女性の骨微細構築障害により、新規骨折発症を予測できることが実証されたが、デノスマブ治療患者の骨微細構造面からみた詳細な骨折リスク評価はまだ実施されていない。本研究の目的は、骨折リスクの高いデノスマブ治療患者を特定するために、骨密度だけでなく海綿骨、皮質骨の骨微細構造を直接的に解析できる高解像末梢骨用定量的コンピュータトモグラフィー (HR-pQCT) スキャンを用いて、骨微細構築の予測値を発見することである。

方法

デノスマブ治療を受けている閉経後女性182人のデータを対象とし、平均2.9 ± 1.1年間 (最短12ヵ月間、最長5.8年間) の追跡期間において脆弱性骨折を生じた骨折群 (n = 22) と生じなかった非骨折群 (n = 160) の2つのグループに分けて比較検討することとし、デノスマブ治療開始前 (ベースライン) および12ヵ月後に、血清パラメーター、二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA)、HR-pQCTをフォローし、また脆弱性骨折発症の有無を観察した。さらに、ベースラインおよびフォローアップデータのROCおよび重回帰分析を実施して、新規骨折に関する予測値を評価した。

結果

皮質骨パラメーターでは群間差は見られなかったのに対して、ベースラインにおける海綿骨パラメーターは骨折群で有意に減少していた。BMI、過去の治療、DXA、血清パラメーターに有意差は見られなかった。同様にROC曲線分析において、海綿骨量微細構造値 (BV/TV_T) により、最良の骨折予測が得られることが特定された (表1)。

重回帰モデルでは、BV/TVと年齢が新規骨折リスクの最良のベースラインパラメーターと特定された。また最終多重ロジスティック回帰モデルにおいて、年齢、BV/TV脛骨、皮質骨幅 (Ct.Th) 脛骨、海綿骨幅 (Tb.Th) 橈骨が骨折の独立予測因子であることが特定された。

12ヵ月後のHR-pQCTパラメーターにおいて、非骨

【表1】 ベースラインデータの予測値のROC分析

Variable	AUC	Lower	Upper	P
Age	0.624	0.48	0.768	0.091
HR-pQCT				
Ct.BMD_R (mg HA/ccm)	0.600	0.458	0.742	0.166
Ct.Th_R (mm)	0.635	0.499	0.77	0.052
BV.TV_R	0.678	0.55	0.807	0.007
Tb.N_R (1/mm)	0.652	0.528	0.776	0.017
Tb.Th_R (mm)	0.627	0.475	0.778	0.102
Ct.BMD_T (mg HA/ccm)	0.521	0.386	0.656	0.764
Ct.Th_T (mm)	0.512	0.369	0.656	0.866
BV.TV_T	0.705	0.592	0.818	<0.001
Tb.N_T (1/mm)	0.663	0.534	0.792	0.013
Tb.Th_T (mm)	0.605	0.495	0.714	0.060
DXA				
LS (T-score)	0.512	0.384	0.641	0.852
F (T-score)	0.510	0.372	0.647	0.889
Serum Levels				
BAP (μg/l)	0.531	0.389	0.672	0.670
PTH (pmol/l)	0.518	0.364	0.673	0.817
DPD (nmol/ml)	0.557	0.42	0.694	0.413
25(OH)D ₃ (nmol/l)	0.556	0.406	0.707	0.462

太字が有意差あり (p > 0.05). R: 橈骨, T: 脛骨.

【表2】 ROC曲線 (1年後の変化)

Variable	AUC	Lower	Upper	P
HR-pQCT				
Ct.BMD_R	0.580	0.438	0.722	0.271
Ct.Th_R	0.596	0.465	0.727	0.151
BV.TV_R	0.471	0.350	0.592	0.642
Tb.N_R	0.503	0.370	0.635	0.968
Tb.Th_R	0.475	0.340	0.610	0.716
Ct.BMD_T	0.609	0.488	0.730	0.079
Ct.Th_T	0.576	0.439	0.714	0.278
BV.TV_T	0.545	0.419	0.671	0.485
Tb.N_T	0.531	0.401	0.661	0.639
Tb.Th_T	0.485	0.355	0.615	0.821
DXA				
LS (T-score)_delta	0.506	0.369	0.643	0.930
F (T-score)_delta	0.580	0.439	0.721	0.268
Serum levels				
BAP	0.438	0.294	0.583	0.403
PTH	0.556	0.38	0.732	0.534
DPD	0.532	0.374	0.690	0.688
25(OH)D ₃	0.550	0.399	0.700	0.520

R: 橈骨, T: 脛骨.

Keywords 骨粗鬆症, デノスマブ, 脆弱性骨折, HR-pQCT

[本文目次](#)

折群では橈骨および脛骨遠位端の皮質BMD, Ct.Th, BV/TVでは有意な増加がみられたが、骨折群では有意な増加はみられず、全HR-pQCTパラメーターの変化に有意な群間差は見られなかった。ROC分析では骨折予測価値のある追跡パラメーターは認められなかった(表2)。

■結論

治療開始前の骨微細構築状態、特にBV/TV脛骨が、デノスマブ治療患者における脆弱性骨折の発症に極めて重要であることが実証された。重回帰モデルにより、BV/TVの変化が、新規脆弱性骨折発症の最良の予測パラメーターであることが特定された。

骨折リスクのある患者の特定に役立てることで、最初からテリパラチド単剤、デノスマブ・テリパラチド併用治療または新規治療などの選択肢を考慮することで、脆弱性骨折を予防する可能性がある。

■コメント■

本研究では、重回帰モデルによって、脛骨の初期BV/TVと患者年齢が新規骨折リスクの最も重要な予測因子であることが特定された。年齢とともに骨折リスクが高まることはよく知られているが、年齢にBV/TVを組み合わせることで、デノスマブ治療を受けている閉経後女性の骨折リスク評価に段階的アプローチを導入することができると思う。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 金子 泰三

ミノドロネート3年治療期間において，女性骨粗鬆症患者の血清ホモシステインレベルは腎機能障害の影響を受ける

Serum homocysteine levels are affected by renal function during a 3-year period of minodronate therapy in female osteoporotic patients

Ohishi T, Fujita T, Suzuki D, Nishida T, Asukai M, and Matsuyama Y

Journal of Bone and Mineral Metabolism. Published Online First: March 30, 2018

doi: 10.1007/s00774-018-0920-5

© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan KK, part of Springer Nature 2018

背景と目的

ビスホスホネート製剤は骨粗鬆症患者においてBMDを増加させるが，一方で長期の服用により骨質の低下をきたし，骨皮質の微細損傷や骨微細構造の変性に至ることが腸骨骨生検による臨床試験や動物実験から知られている。このため，非侵襲的な骨質の評価方法の確立が必要と考えられている。筆者らはこれまで，新規骨質マーカーとして期待される血清ペントシジンレベルとBMDの関係について調査を行った。しかしながら，血清ペントシジンレベルとBMDは両者とも時間依存性に増加するものの，血清ペントシジンレベルはeGFRと有意な相関関係にあり骨質を反映していないことが明らかとなった。そこで本研究では，新たな骨質マーカーとして血清ホモシステインを調査し，女性骨粗鬆症患者のミノドロネート3年治療期間において血清ホモシステインレベルが骨代謝を反映するかを検討した。

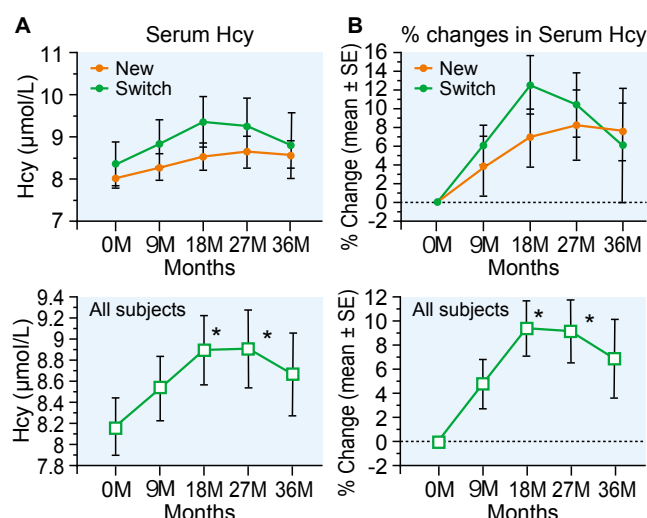
方法

36ヵ月間ミノドロネート治療を受けた78名の患者を対象とし，これまでに骨粗鬆症治療を受けたことがない43名（新規群）と治療期間中にリセドロネートまたはアレンドロネートからミノドロネートへ切り替えた35名（スイッチ群）に分類した。

対象患者は尿検査，血液検査，BMD（第二～四腰椎，大腿骨頸部，大腿骨近位部）測定を治療開始前，治療開始後9ヵ月，18ヵ月，27ヵ月，36ヵ月にそれぞれ行った。主な検査項目は血清P1NP（intact procollagen type-I N-terminal propeptide），血清ホモシステイン，尿中NTX（type-I collagen cross-linked N-telopeptide），クレアチニンクリアランスである。

結果と考察

3年間の観察期間において腰椎BMDは両群において有意に上昇したが，大腿骨頸部及び大腿骨近位部のBMDは新規群でのみ上昇した。また，尿中NTX及び血清P1NP値は新規群において有意に減少した。クレアチニンクリアランスは両群とも27ヵ月目と36ヵ月目において減少した。血清ホモシステインレベルは観察期間において両群とも有意な変化はみられなかったが，全患者を対象に解析を



【図】血清ホモシステインレベルの長期的変化(A：平均±SD)と変化率(B：平均±SD)を示す
上が新規群とスイッチ群に分けたもので，下が全患者を対象としたものである。
* $P<0.05$ 基準値と比較。

行くと18ヵ月目と27ヵ月目で有意な上昇がみられた。全患者を対象とした重回帰分析では，ミノドロネート治療後18ヵ月，27ヵ月，36ヵ月での血清ホモシステインレベルの変化は同観察期間におけるクレアチニンクリアランスの変化に影響され，BMD値や骨代謝マーカーの変化には影響されないことが明らかとなった。また，本研究期間で観察されたクレアチニンクリアランスの減少はミノドロネートによる腎障害ではなく年齢による変化と考えられた。

結語

血清ホモシステインは骨質を含む骨代謝は反映しておらず，腎機能障害を反映していると考えられる。

コメント

本研究では，血清ホモシステインも血清ペントシジンと同様に骨質を反映し得る有効な骨代謝マーカーにはならないことが明らかとなった。筆者も指摘するように，骨粗鬆症治療患者での非侵襲的な骨質マーカーの開発は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科学専攻整形外科 岩永 康秀

従来の合成疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブの安全性および有効性 (SELECT-NEXT): 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照第Ⅲ相試験

Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, Zhou Y, Othman AA, Pangan AL, and Camp HS

The Lancet 391 : 2503-2512, 2018

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

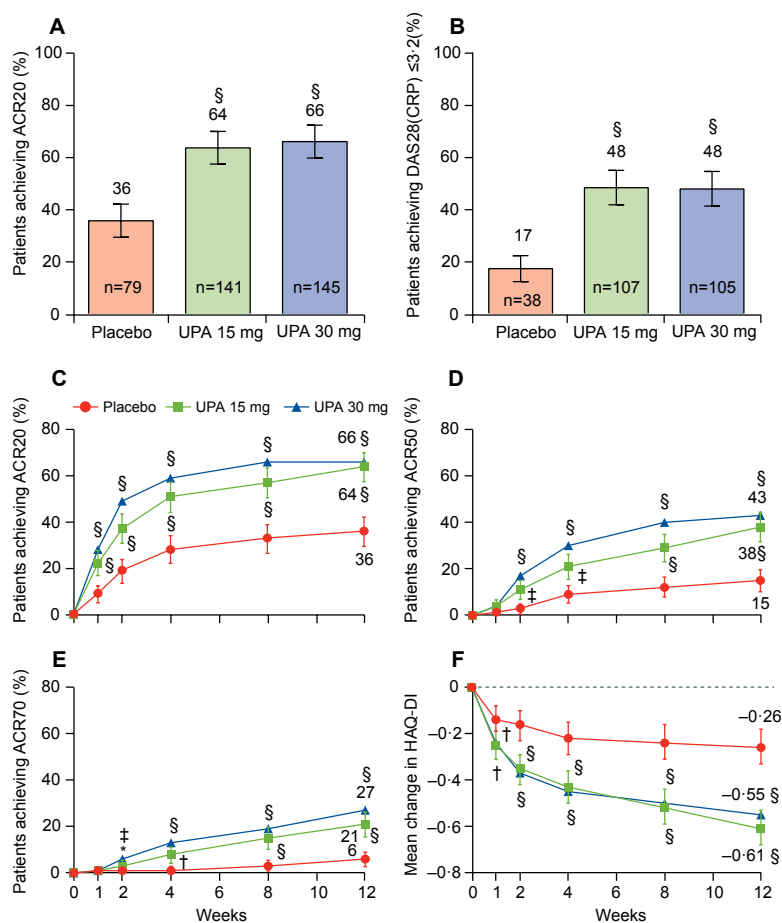
ウパダシチニブはJanusキナーゼ1の選択的阻害薬であり, 中等度から重度の関節リウマチ (RA) 患者における第Ⅱ相試験で有効性が示された。従来の合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARDs) では効果不十分な患者におけるウパダシチニブの有効性を評価することを目的とした。

方法

本研究は, 35カ国の150の施設で行われた二重盲検プラセボ対照試験である。3ヵ月以上活動性RAを有する18歳以上の患者を対象とし, 少なくとも3ヵ月間かつ直近4週間は安定した量のcsDMARDsが投与され, メトトレキサート, スルファサラジン, またはレフルノミドのcsDMARDsのうち少なくとも1剤が効果不十分な例を組み込んだ。双方向自動応答技術を使用して, 安定したバックグラウンドcsDMARDsを投与されている患者を無作為に1日1回の15mgまたは30mgのウパダシチニブまたはプラセボに割り付けて12週間投与した。プラセボを投与された患者は, 12週間後に予め指定された無作為割付に従って1日1回の15mgまたは30mgのウパダシチニブを投与した。主要評価項目は, 12週間後の米国リウマチ学会の規準の20%改善 (ACR20) とCRPを用いた28関節疾患活動性スコア (DAS28 [CRP]) 3.2以下の達成率とした。少なくとも1用量の治験薬を投与された全ての無作為に割り当てられた患者の最大解析対象集団で有効性を評価し, 評価が得られなかった症例を不応答者として補完した。

結果

661例を無作為にウパダシチニブ15mg (221例), 30mg (219例), プラセボ (221例) に割り付けた。12週目のACR20はウパダシチニブ15 mg群および30 mg群



【図】 12週目のACR20およびDAS28(CRP)と経時的なACRおよびHAQ-DI
12週目に(A)ACR20および(B)DAS28(CRP)が3.2以下を達成した患者の割合。12週の間の(C)ACR20(D)ACR50および(E)ACR70達成率は評価が得られなかった症例を不応答者として補完した。12週の間の(F)HAQ-DIの基礎値からの平均変化率(反復測定による混合効果モデル)。バーは95%信頼区間, p値はプラセボ群との比較。ACR = 米国リウマチ学会。ACR20 = ACRスコアの20%改善。ACR50 = ACRスコアの50%改善。ACR70 = ACRスコアの70%改善。DAS28(CRP) = C反応性蛋白を用いた28関節疾患活動性スコア。HAQ-DI = health assessment questionnaire-disability index。UPA = ウパダシチニブ。*p ≤ 0.05。†p ≤ 0.01。‡p ≤ 0.001。§p ≤ 0.0001。

でそれぞれ64%および66%でありプラセボ群では36%であった(図A)。DAS28 (CRP) 3.2以下は各群で48%, 48%, 17%であった(図B)。さらに臨床的寛解を示すDAS28 (CRP) が2.6未満の割合は各群でそれぞれ31%, 28%, 10%であった。主要評価項目および重要な副次

評価項目すべてにおいて両用量群はプラセボ群と比較して $p<0.001$ をもって有意に優れた結果を示した。HAQ-DIが改善した割合は各群で74%, 69%, 52%であった($p<0.01$)。重篤な有害事象の発現率は各群で4%, 3%, 2%であり、死亡例は報告されなかった。

■結論

csDMARDにウパダシチニブ(15mgまたは30mg)併用投与された中等度から重度の活動性を有するRA患者は臨床的徴候および症状の有意な改善を示した。

■コメント■

患者の半数近くで投与12週間以内に低疾患活動性の目標値が達成され、しかも高用量と低用量の両方で達成されたことは本剤の有望性を示す結果であるが、同じ号に掲載されている生物学的製剤で効果不十分な難治活動性RA患者を対象としたSELECT-BEYOND試験では、重篤例を含め30mg群で有害事象が多く(*The Lancet* 391:2513-2524, 2018)、高用量の安全性の確認が望まれる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

*訳者注：ウパダシチニブは関節リウマチに対しては本邦未承認

X線陰性体軸性脊椎関節炎患者の寛解を維持するためのアダリムマブ療法の継続対休薬の有効性と安全性 (ABILITY-3) : 多施設無作為化二重盲検試験

Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study

Landewé R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Magrey M, Kiltz U, Wang X, Li M, Zhong S, Mostafa NM, Lertratanakul A, Pangan AL, and Anderson JK

The Lancet 392 : 134-144, 2018

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

寛解状態にあるX線陰性の体軸性脊椎関節炎患者において治療の中止が成功するか否かは不明である。ABILITY-3試験では、アダリムマブを用いたオープンラベル治療後に持続的な臨床的寛解を達成したX線陰性体軸性脊椎関節炎患者においてアダリムマブ治療を中止できる可能性について検討した。

方法

ABILITY-3は20カ国の107施設で実施された多施設2期間の研究である。改訂ニューヨーク放射線学的基準ではなくSpondyloArthritis International Society分類基準を満たしX線陰性体軸性脊椎関節炎と診断された成人患者(18歳以上)が登録され、それらの患者は活動性の炎症、活動性の疾患を有し、少なくとも2種類の非ステロイド性抗炎症薬に対して抵抗性を示す客観的証拠を有していた。オープンラベルのアダリムマブ(40mg 隔週皮下注射28週間)を使用し、16週、20週、24週および28週時点でAnkylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)が非疾患活動性(<1.3)を達成した患者について、音声自動応答システム/ Web登録システムを用いて40週間、アダリムマブ(継続)またはプラセボ(休薬)に無作為に割り付け投与した(1:1)。主要評価項目は二重盲検期間中に再燃(2回連続して受診時ASDAS ≥ 2.1)を起こさなかった患者の割合とした。再燃した患者はオープンラベルのアダリムマブでレスキューした。

結果

2013年6月27日から2015年10月22日までに673例の患者が登録された。試験は2017年4月14日に完了した。登録された673例の患者のうち、305例(45%)が持続的寛解を達成し、二重盲検治療(アダリムマブ152例、プラセボ153例)に無作為に割り付けられた。68週までアダリムマブを継続している群のほうがプラセボ群よりも再燃は低かった(152例のうち107例[70%]対153例のうち72例[47%]; $p < 0.0001$)。アダリムマブ治療を受けた患者673人のうち、516例(77%)に有害事象がみられ、28例(4%)に重篤な有害事象がみられた。

【表】68週での主要および副次評価項目

	Adalimumab (n=152)	Placebo (n=153)	Difference between groups	p value
Primary endpoint				
No flare mITT (NRI)	107 (70%)	72 (47%)	23%	<0.0001
Sensitivity analyses				
No flare mITT (observed)	107/129 (83%)	72/126 (57%)	26%	<0.0001
No flare per-protocol population (NRI)	106/149 (71%)	70/147 (48%)	23%	<0.0001
No flare mITT excluding major ICH deviations (NRI)	102/144 (71%)	69/144 (48%)	23%	<0.0001
Secondary endpoints*				
ASDAS				
Inactive disease	87 (57%)	51 (33%)	24%	<0.0001
Major improvement	89 (59%)	49 (32%)	27%	<0.0001
Clinically important improvement	102 (67%)	69 (45%)	22%	<0.0001
ASAS				
20	107 (70%)	72 (47%)	23%	<0.0001
40	100 (66%)	70 (46%)	20%	0.0004
5/6	87 (57%)	49 (32%)	25%	<0.0001
Partial remission	64 (42%)	41 (27%)	15%	0.0049
BASDAI50	103 (68%)	72 (47%)	21%	0.0003
Mean (SE) change from baseline in BASFI†	-3.97 (0.11); n=111	-3.51 (0.13); n=77	-0.46	0.0069
Mean (SE) change from baseline in HAQ-S†	-0.71 (0.04); n=112	-0.61 (0.04); n=79	-0.10	0.0918

解析のためのnは反応に対する観察が欠落していない患者の総数である。

mITT: intention-to-treat 集団変法。NRI: non-responder imputation. ICH: International Conference on Harmonisation. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity score. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society. BASDAI50: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity50%改善。BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. HAQ-S: Health Assessment Questionnaire modified for the Spondyloarthropathies。*第68週の値について評価が得られなかった症例は不応例として補完; レスキュー前のデータのみ。†混合モデル反復測定。

結論

アダリムマブで持続性寛解を達成したX線陰性体軸性脊椎関節炎患者において、治療継続の方が休薬に比し再燃が少なかった。

コメント

寛解状態を獲得したX線陰性体軸性脊椎関節炎の患者においてもTNF製剤中止により活動性が再燃することを示唆したデータであり、関節リウマチと同様にバイオフィリーの困難さが示された。寛解導入後の治療ストラテジーの確立が今後の課題である。

東成病院整形外科 野中 藤吾

Keywords X線陰性体軸性関節炎, アダリムマブ, 無作為化二重盲検試験, 寛解, 強直性脊椎炎疾患活動性スコア

[本文目次](#)

関節リウマチ患者の骨密度に対するグルココルチコイドの影響：システマティックレビューならびに無作為化比較試験のメタ解析

The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials

Blavnsfeldt A-BG, de Thurah A, Thomsen MD, Tarp S, Langdahl B, and Hauge E-M

Bone 114 : 172-180, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

■目的

関節リウマチ (RA) 治療におけるグルココルチコイドの役割については広く議論されている。骨形成阻害作用は全身炎症の低減効果により相殺されるかも知れない。このレビューはRA患者の骨密度 (BMD) に対するプレドニゾロン／プレドニゾンの影響を無作為化比較試験に基づいて評価することを目的とする。

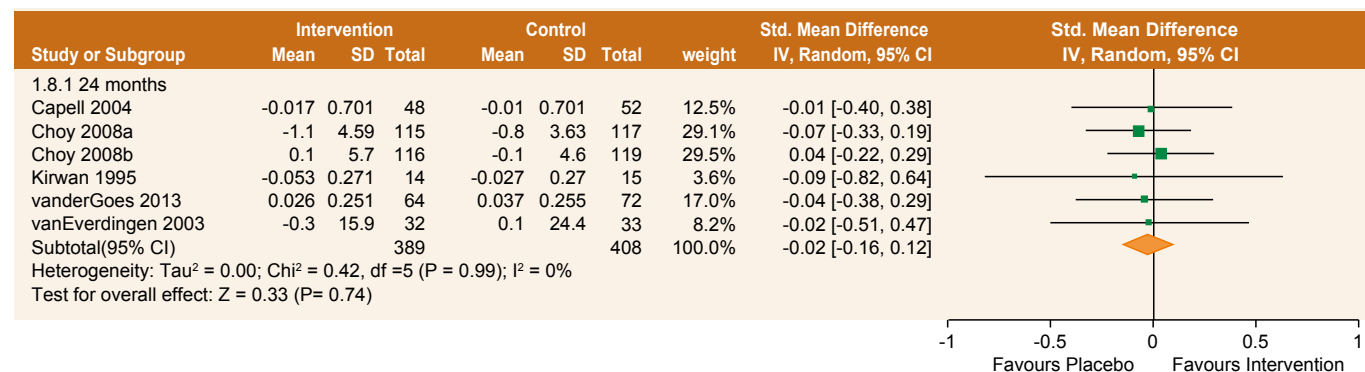
■方法

治療介入としてプレドニゾロンまたはプレドニゾンを用いたRA患者に関する系統的文献検索を行い、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を抽出した。ベースライン時とその後少なくとも一回のDXAによるBMD計測が行われている試験を選択した。二人の著者が各々独立して文献レビュー、データ抽出およびバイアスリスクの

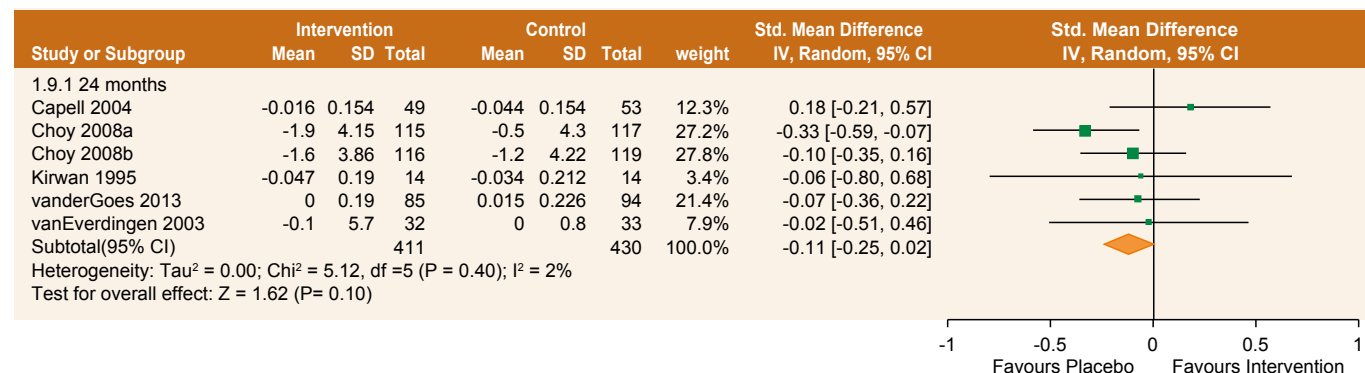
評価を行った。主要評価項目はベースラインからフォローアップ時のBMDの平均変化とし、副次評価項目はX線スコア、RA疾患活動性指数と骨折とした。そして、GRADE法に基づきエビデンスの質を評価した。メタ解析によりアウトカムを標準化し、95%信頼区間 (95% CI) を算出した。

■結果

7試験を特定し、以前の未発表データも含む。試験における対象集団ならびに治療介入は類似していた。プレドニゾロン／プレドニゾン治療介入群と非使用群の間の0から24ヵ月におけるBMD変化の標準化平均差 (SMD) は、腰椎で-0.02 (95%CI -0.16, 0.12) (図1)、大腿骨近位部で-0.11 (95%CI -0.25, 0.02) (図2) であった。データの完全性はいくつかの試験で低く、研究間でのRAの



【図1】腰椎BMDのベースラインからの変化における標準化平均差のメタ解析



【図2】大腿骨近位部BMDのベースラインからの変化における標準化平均差のメタ解析

Keywords 関節リウマチ, グルココルチコイド, 骨密度, 無作為化比較試験, メタ解析

[本文目次](#)

併存治療法の違いや骨粗鬆症治療薬使用の違いが結果に影響する可能性もある。しかし、最も強力または弱い併存RA治療や骨粗鬆症治療薬の使用を含む試験を除外した感度分析では推定値に影響は無かった。

■結論

早期で活動性のRA患者において、プレドニゾン／プレドニゾン使用群とプラセボ群のBMDの変化に差を認めなかった。このことから少なくとも24ヵ月の期間ではグルココルチコイドによる抗炎症作用は骨リモデリングに対する悪影響を相殺することが示唆された。

■コメント■

グルココルチコイド投与による骨代謝への負の影響についてはよく知られているところであり、腰椎のBMDの有意な低下を示すメタ解析先行研究が二つ存在しているが、RCT研究のみを対象にした本解析ではグルココルチコイドの使用によるBMDへの影響は見られなかったとされている。著者らは、特に炎症の強い早期のRA患者が対象の場合、炎症抑制効果による骨代謝への好影響がステロイドによる直接的な負の影響を相殺する可能性を強調しており、これは近年の治療早期の短期間のステロイド使用の推奨の裏付けになると考えられる。しかし、特にグルココルチコイドを使用している患者において、BMDは骨折発生リスクのサロゲートマーカーになりにくい点も指摘しており、RAコントロールにおけるステロイドの使用に際しては、やはり骨脆弱性に対する配慮を怠ってはならないと考える。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 森 成志

関節，腸および皮膚の慢性炎症性疾患患者の大きなコホートにおける関節の骨の比較分析

A comparative analysis of articular bone in large cohort of patients with chronic inflammatory diseases of the joints, the gut and the skin

Simon D, Kleyer A, Englbrecht M, Stemmler F, Simon C, Berlin A, Kocijan R, Haschka J, Hirschmann S, Atreya R, Neurath MF, Sticherling M, Rech J, Hueber AJ, Engelke K, and Schett G

Bone 116 : 87-93, 2018

© 2018 Published by Elsevier Inc.

背景

慢性炎症性疾患は骨量低下と関連している。全身性骨量減少の発生は慢性炎症性疾患においてよく述べられているが、関節の骨に及ぼす影響は体系的に調査されていない。これまでも DXA や手指の X 線計測法での二次元の評価を行った研究はあるが、立体的な皮質および骨梁構造の評価は困難であった。近年、高分解能 CT での詳細な骨の評価は関節周囲の骨の構造の正確な測定を可能にした。

方法

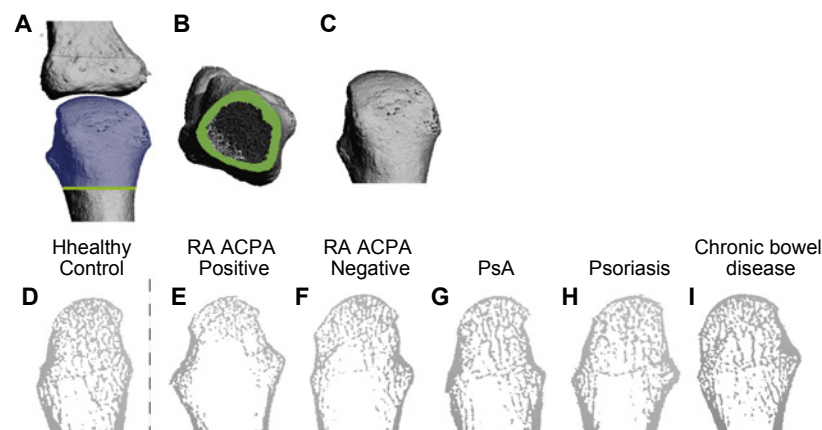
この研究では、健常者および抗シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) 陽性関節リウマチ (RA)、ACPA 陰性 RA、クローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、乾癬 (PsO) および乾癬性関節炎 (PsA) 患者の計 476 例において、手の高分解能定量的コンピュータ断層撮影 (HR-pQCT) を施行した。中手骨頭について、総体積骨密度 (total vBMD)、海綿骨体積骨密度 (trabecular vBMD) および皮質骨体積骨密度 (cortical vBMD) を評価した。

結果

ACPA+RA のみが海綿骨および皮質骨の両方で関節の骨量の有意な低下を示した ($p < 0.001$) が、他の炎症性疾患 (ACPA-RA, CD, UC, PsO, PsA) では有意の変化を認めなかった (図, 表)。年齢および BMI は関節の骨の変化と関連しており、前者は減少と、後者は増加と関連した。多変量モデルでは、ACPA+RA の存在は関節の骨量低下の独立した因子であった。

結論

慢性炎症性疾患の中で ACPA+RA は関節の骨量減少の最も強力な促進因子であり、このことは、慢性炎症性疾患における関節の骨病変の発症における自己免疫の役割を指摘している。



【図】慢性炎症性疾患における関節の骨組成。A～C：本研究で使った HR-pQCT 測定方法の描写、関節領域を反映する青色で示す関節領域とともに中手指節関節を示す (A)、それは骨の典型的な三角形の領域で終わる (緑色のマーキング、A, B)。その後の分割された中手骨頭を骨密度測定に使用した (C)。D～I：健常対照および様々な慢性炎症性疾患における関節骨組成の HR-pQCT 画像。画像は代表的な中手骨頭を示す (D) 健常対照、(E) 抗シトルリン化ペプチド抗体陽性関節リウマチ (ACPA+RA)、(F) 抗シトルリン化ペプチド抗体陰性関節リウマチ (ACPA-RA)、(G) 乾癬性関節炎 (PsA)、(H) 乾癬、(I) 慢性炎症性腸疾患。(この図の説明の色への言及を解釈するために、読者は本論文のウェブ版を参照してください)。

【表】健常対照群および慢性炎症性疾患における関節の体積骨密度

Group	Total vBMD	p value	Trabecular vBMD	p value	Cortical vBMD	p value
Healthy Controls	295 ± 44	—	190 ± 30	—	661 ± 66	—
ACPA-positive RA	263 ± 45	$p < 0.001$	171 ± 36	$p < 0.001$	610 ± 62	$p < 0.001$
ACPA-negative RA	278 ± 51	0.082	178 ± 41	0.186	638 ± 61	0.094
Crohn's Disease	290 ± 42	0.513	182 ± 32	0.159	656 ± 45	0.632
Ulcerative Colitis	307 ± 29	0.190	194 ± 21	0.899	672 ± 35	0.520
Psoriasis	292 ± 43	0.683	189 ± 30	0.647	665 ± 54	0.747
Psoriatic Arthritis	290 ± 47	0.468	189 ± 30	0.460	654 ± 60	0.348

vBMD、体積骨密度；p 値はそれぞれの慢性炎症性疾患と健常対照との比較に基づく。

コメント

以前より、抗シトルリン化ペプチド抗体は関節リウマチにおける関節周囲の骨量減少に関与していることが示唆されてきたが、HR-pQCT を用いた詳細な本研究で他の慢性炎症性疾患と比較して明らかに骨量減少に強く関与していることが証明された。ただし、この研究では第 2 中手骨頭の評価を行っており、RA 患者ではこの部位に病変を有する可能性が高いが、他の慢性炎症性疾患でこの部位に関節炎をきたす頻度は低いと思われる、他の部位での検討も必要と考えられる。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

Keywords 慢性炎症性疾患, 関節リウマチ, 抗シトルリン化ペプチド抗体, 高分解能 CT, 骨密度

[本文目次](#)

メトトレキサート効果不十分の早期関節リウマチ患者におけるアダリムマブ+メトトレキサートまたはメトトレキサート単独継続療法による治療後の疾患活動性および構造的進行の予測因子

Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate

Smolen JS, van Vollenhoven RF, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, and Kavanaugh A

Annals of the Rheumatic Diseases. First published: August 3, 2018

doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213502

© Author(s) (or their employer(s)) 2018.

■目的

メトトレキサート (MTX) は、関節リウマチ (RA) の第一選択薬と考えられている。しかし、相当な割合の患者は要求される治療目標を達成していない。本研究は、早期RAの患者におけるMTXに対する不十分な応答の予測因子を同定することを目的とした。

■方法

Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab (OPTIMA 試験) およびPREMIER試験は、それぞれ発症1年未満および3年未満のRA患者を対象にMTX未使用例に対するMTXおよびアダリムマブ (ADA) の有効性を検討した。この事後分析には最初のMTX単独療法で6ヵ月後に奏効しなかった患者を含む。効果不十分および臨床的に意味のあるX線学的進行 (CRRP) に関する候補予測因子には、実態的人口統計、ベースラインの疾患特性、および12週間にわたる時間平均の疾患変数が含まれていた。OPTIMA 試験では効果不十分例にADAが追加され、PREMIER試験では最初のMTX療法を継続し、1年後の臨床的、機能的およびX線学的転帰を評価した。

■結果

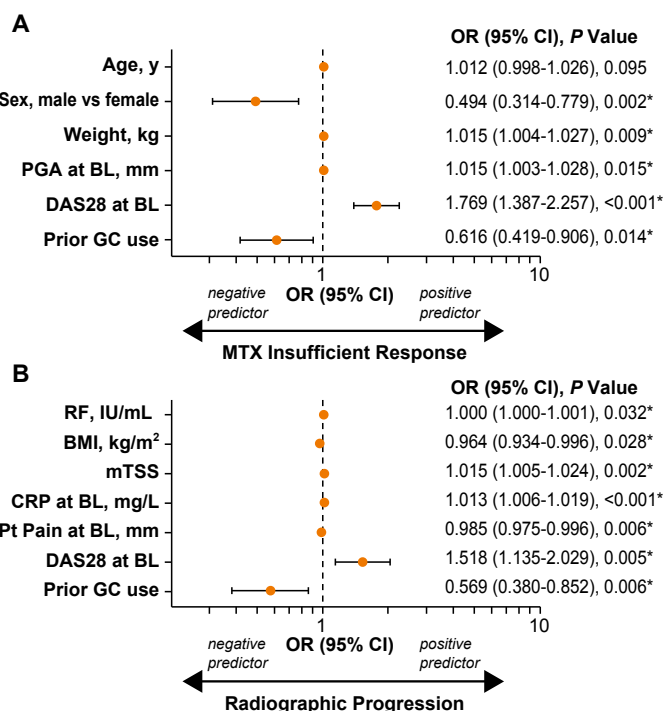
CRPに基づく28関節疾患活動性スコアDAS28 (CRP) 基礎値と4、8および12週間にわたる時間平均DAS28 (CRP) が、MTX効果不十分とCRRPの最も強い予測因子であった (図)。MTX療法へのADAの追加は、MTX単独療法の継続と比較して1年後のより良好な臨床的、機能的およびX線学的転帰と関連していた。

■結論

早期RAの患者では、ベースラインでの疾患の特徴および早期疾患活動性によって6ヵ月後のMTX治療に対する反応とX線学的進行を予測することができる。MTX無効後6ヵ月でADAを追加投与するとアウトカム改善に繋がった。これらの結果は、早期RAの患者におけるTreat to Target戦略および治療のタイムリーな順応を支持するものである。

■コメント■

事後分析ではあるが、疾患活動性が高くMTXが効果不



【図】メトトレキサート単独療法を受けた早期RA患者の6ヵ月時点におけるMTXに対する効果不十分な応答(A)およびCRRP(B)に対するDAS28 (CRP)を含むベースライン予測因子の後方ロジスティック回帰分析

メトトレキサートに対する不十分な反応は、22および26週目 (OPTIMA 試験) または20および24週目 (PREMIER 試験) でDAS28 (CRP) <3.2を達成しない場合と定義した。CRRPは、ベースラインから26週目 (OPTIMA 試験) または24週目 (PREMIER 試験) までの>1.5のmTSSの増加と定義した。予測因子分析は500例のMTX効果不十分例および156例のMTX反応例を対象とし、CRRP分析ではCRRPのない481例とCRRPを有する163例を対象とした。各連続変数 (年齢、BMI、CRP基礎値、DAS28基礎値、mTSS、PGA基礎値、患者疼痛基礎値、RFおよび体重) のORはその変数における1単位の変化の影響を反映させた。したがって、例えばSDAI (スケール、0～約86) と比較してDAS28 (スケール、約1～10) のような1単位の変化の意味が異なるためにORは部分的に異なることになる。p<0.1の因子を排除する前の完全回帰モデルには、年齢、人種 (白人対非白人)、性 (男性対女性)、体重、RA罹病期間、RF、BMIおよびmTSS; CRPの基礎値、68関節に基づく疼痛関節数、66関節に基づく腫脹関節数、Health Assessment Questionnaire Disability Index、患者疼痛、100mm visual analogue scaleによる患者Global Assessment of Disease Activity、PGAおよびDAS28; DMARDsの前使用数とGCsの前使用 (有対無) が含まれていた。* P <0.05; 統計的に有意な差異。BL、ベースライン; BMI、肥満度指数; CRP、C-反応性蛋白; CRRP、臨床的に意味のあるX線学的進行; DAS28、28関節疾患活動性スコア; DMARD、疾患修飾性抗リウマチ薬; GC、グルココルチコイド; mTSS、modified total Sharp score; MTX、メトトレキサート; OPTIMA、Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab; OR、オッズ比; PGA、100mm visual analogue scaleによるPhysician Global Assessment of Disease Activity; Pt、患者; RA、関節リウマチ; RF、リウマトイド因子; SDAI、Simplified Disease Activity Index。

十分な早期RA患者では、治療目標達成のために早い時期での生物学的製剤の使用が望まれることが裏付けられた。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

Keywords 早期関節リウマチ, アダリムマブ, メトトレキサート, 疾患活動性, 関節破壊

[本文目次](#)

骨細胞は酸素濃度を感知することによりスクレロスチンのエピジェネティック制御を介して骨量を調節する

Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin

Stegen S, Stockmans I, Moermans K, Thienpont B, Maxwell PH, Carmeliet P, and Carmeliet G

Nature Communications 9 : 2557, 2018

© The Author(s) 2018

背景・目的

骨基質内に埋没する骨細胞は、WNT/ β カテニンシグナルのアンタゴニストであるスクレロスチン (Sost) 分泌により骨形成と骨吸収を調節する。骨細胞は低酸素環境下にあるが、骨細胞が持つ酸素濃度感知能力によってその機能が制御されるかは不明である。本研究では酸素センサーであり、Hypoxia-inducible factor (HIF) タンパク質の分解酵素でもあるプロリルヒドロキシラーゼ 2 (PHD2) の骨細胞特異的ノックアウトマウスを作成し、PHD2による骨細胞の酸素濃度感知が骨量に影響するかを検討し、PHD2の治療標的としての有効性を検証した。

方法・結果

1. PHD2を骨細胞特異的に欠損する *Dmpl-Cre Phd2^{fl/fl}* (*Phd2^{ot/-}*) マウスは、*Phd2^{ot+/+}* マウスに比較し、骨細胞において HIF-1 α 低酸素シグナルの活性化を示し、また骨量と骨強度が増加していた。

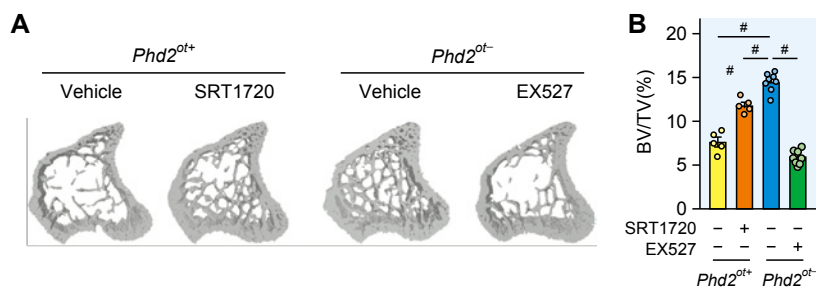
2. 骨形態計測により、*Phd2^{ot/-}* マウスでは骨形成の増加と骨吸収の減少がみられた。

3. *Sost* 発現は *Phd2^{ot/-}* マウス骨細胞で低下した。その結果、WNT/ β カテニンシグナルは活性化し、その標的遺伝子 *Axin-2*, *Dkk-4*, *Lef-1*, *Tcf-1* の発現も増加した。

4. PHD2阻害薬 IOX2で処理した IDG-SW3骨細胞 (IDG^{IOX2}) では、HIF-1 α 発現増加、脱アセチル化酵素 SIRT1発現の上昇、SIRT1の *Sost* プロモーターへの結合増加、ヒストン H3K9の脱アセチル化、*Sost* 転写の抑制がみられた。したがって、骨細胞での PHD2抑制はこれらの経路を介して WNT/ β カテニン経路を活性化することが示唆された。

5. PHD2抑制による *Sost* 発現低下を介した WNT/ β カテニンシグナルの活性化により、IDG^{IOX2}の石灰化は促進した。また、IDG^{IOX2}の RANKL/OPG比は低下し、共培養で形成される破骨細胞数は減少した。

6. *Phd2^{ot/-}* マウスに SIRT1 阻害薬 EX527 を投与する



【図】 *Phd2^{ot/-}* マウスにおける SIRT1 を介した骨量制御

(a) 脛骨の μ CT 画像、(b) 骨密度を示す。 *Phd2^{ot+/+}* マウスに比べ、 *Phd2^{ot/-}* マウスでは骨量が増加するが、この骨量の増加は SIRT1 阻害薬 EX527 投与で抑制された。また *Phd2^{ot/+}* マウスに SIRT1 活性化剤 SRT1720 を投与するとコントロールに比較し骨量の増加を認めた。

と、*Sost* 発現の増加と WNT/ β カテニンシグナルの抑制がみられ、骨形成の減少と骨吸収の増加により骨量は減少に転じた (図)。一方、WT マウスに SIRT1 活性化剤 SRT1720 を投与すると、*Sost* 発現の低下と WNT/ β カテニンシグナルの促進により骨量が増加した。したがって、PHD2による *Sost* 発現と骨量調節は、SIRT1 を介したエピジェネティック制御が関与することが示唆された。

7. PHD2抑制により HIF-1 α シグナルは活性化し、骨細胞からの血管増殖因子 VEGF 産生は促進した。その結果、*Phd2^{ot/-}* マウスの骨幹端や皮質骨では血管の増生が見られた。

8. *Phd2^{ot/-}* マウスは、尾部懸垂による SIRT1 発現の低下、*Sost* 発現の上昇、そして WNT/ β カテニンシグナルの抑制が軽度であり、骨形成の低下による骨量の減少が見られなかった。

9. *Phd2^{ot/-}* マウスは、OVX 後の RANKL/OPG 比の上昇と破骨細胞の増加が軽度であり、骨吸収の活性化による骨量減少に抵抗性を示した。

結論

本研究により、PHD2を介した酸素濃度感知によって、骨細胞はエピジェネティックにスクレロスチン産生を増加させ、骨量を減少させること、また骨粗鬆症治療において PHD2 を標的とすることにより骨形成促進効果が期

待できることが示された。

■コメント■

これまでとは視点の異なる骨粗鬆症の新しい治療標的として、骨内の酸素濃度調節に関与する PHD2 が同定されたことは興味深い。ただ酸素濃度は骨以外の組織、臓器でも局所の生理的機能の調節に密接に関与しているので、骨選択的に PHD2 発現を制御できる方法の考案が次の課題であろう。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

FAM210Aは骨と筋の構造と強度を規定する新規因子である

FAM210A is a novel determinant of bone and muscle structure and strength

Tanaka K, Xue Y, Nguyen-Yamamoto L, Morris JA, Kanazawa I, Sugimoto T, Wing SS, Richards JB, and Goltzman D

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 115 : E3759-E3768, 2018

© 2018 Published under the PNAS license

背景

骨粗鬆症とサルコペニアは高齢者に多く見られるcommon diseaseであり、運動機能の低下による骨折、寝たきり、QOL低下など様々な問題を引き起こす。また、医療費や介護に関わる費用など、経済的にも大きな問題となっており、治療法開発のニーズは大きい。

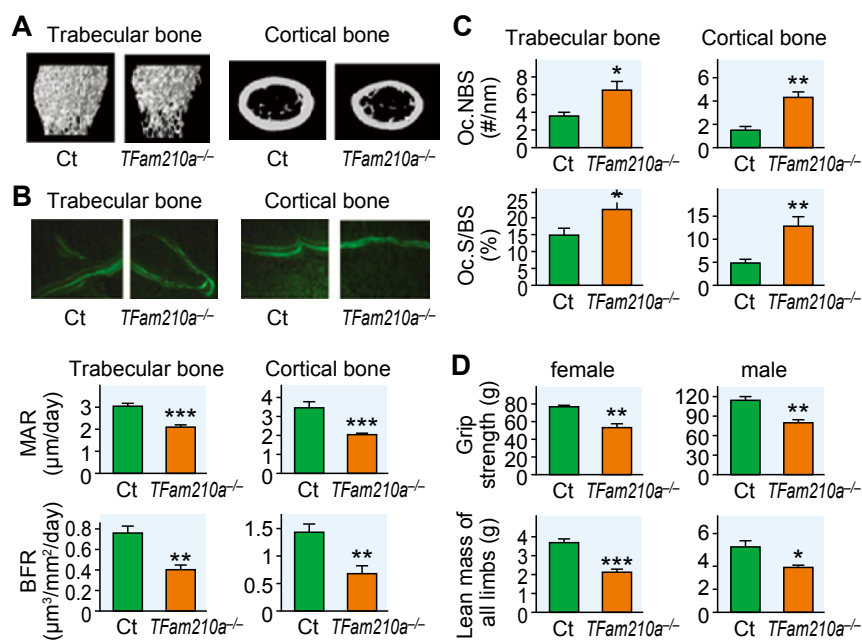
骨量の減少と筋の萎縮はしばしば同時に見られる。骨と筋はさまざまな生理活性物質を産生することが知られており、それらが骨と筋の制御を同調させている可能性があるが、そういった因子はほとんど知られていない。

方法と結果

Genome wide association study (GWAS) により骨密度低下、骨粗鬆症による骨折リスク、それらの両方に関連する変異を解析した。その結果、6つの新規single nucleotide polymorphisms (SNPs) が骨折リスクと強く相関する一方、骨密度低下とは相関しないことを見出した。これらのSNPsはFAM210A遺伝子近傍に見られた。以上より、著者らはFAM210Aが骨密度とは無関係に骨折リスクに影響すると考えた。また、シグナルペプチド配列が認められないことから、FAM210Aは細胞内で機能すると推定された。

GWASによりFAM210A遺伝子近傍のSNPsについてさらに検討したところ、骨折、体脂肪除脂肪量、踵骨を用いた推定骨密度などのパラメーターとの関連が認められた。

そこで、遺伝子改変マウスを用いてFam210aの発現解析を行なった。Fam210aプロモーター下流にlacZを発現するレポーターマウスを用いた解析から、骨格筋、心、脳におけるFam210aの発現を認めた。一方、骨ではFam210aは発現していなかった。RT-PCR法による解析でも、Fam210aは筋細胞では発現していたが、骨



【図】タモキシフェン誘導性にFam210aを欠損する遺伝子改変マウス (TFam210a^{-/-}マウス) の骨解析
 A: 海綿骨と皮質骨のマイクロCT画像。TFam210a^{-/-}マウスにおいて骨量の減少を認めた。B: カルセイン二重標識法による骨形成の評価。TFam210a^{-/-}マウスにおいて、海綿骨と皮質骨の両方で骨形成が増加した。C: 骨形態計測法による破骨細胞の評価。TFam210a^{-/-}マウスでは海綿骨と皮質骨の両方で破骨細胞が増加した。D: 握力と四肢重量の評価。TFam210a^{-/-}マウスでは♂♀共に握力と四肢の重量が低下していた。

芽細胞や骨細胞では発現していなかった。Fam210aタンパク質は骨格筋中には認められたが、血清からは検出されなかった。

Fam210a^{-/-}マウスは胎性致死であるため、Fam210a^{+/-}マウスの表現系の解析を行った。マイクロCTによりFam210a^{+/-}マウスの海綿骨骨密度を解析したところ有意な差を認めなかった。一方、これらのマウスの皮質骨には菲薄化が認められ、物性試験により強度の低下を認めた。皮質骨の骨形態計測を行ったところ、骨形成の低下と骨吸収の増加を認めた。Fam210a^{+/-}マウスの筋力や四肢重量は低下していた。さらに、タモキシフェン誘導性にFam210aを欠損する遺伝子改変マウス (TFam210a^{-/-}マウス) の骨を解析したところ、上記の

表現系に加え、体重、海綿骨骨密度の有意な低下を認めた(図)。

アクチン $\alpha 1$ プロモーター下でCre-ERを発現する遺伝子改変マウス(*TFam210aMus^{-/-}*マウス)では有意な体重低下は認めなかったが、四肢重量と筋力の低下、さらに、骨吸収の増加を認めた。一方、骨形成の低下は認められず、材料学的性質にも有意な変化は認められなかった。*TFam210aMus^{-/-}*マウスの筋細胞ではMMP-12の発現が上昇しており、これが骨吸収を亢進させている可能性が示唆された。

■結論

FAM210Aは骨格筋で産生され骨と筋の両方の制御に関与することが示された。

■コメント■

生体において、骨または筋の一方が強靱でもう一方が脆弱であるという状況はなく、骨と筋の制御は何らかの制御機構によって同調していると考えられてきた。本論文によって、そのような制御因子の一つが分かったことの意義は大きい。本研究で用いた3系統の*Fam210a*欠損マウスでは表現系に大きな矛盾はないものの、異なる点も認められた。今後、骨格筋特異的*Fam210a*欠損マウスを用いた詳細な解析を行う必要がある。また、骨を制御する分子がMMP-12の他にもあると考えられ、さらなる検討が望まれる。

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 小野 岳人

転写コアクチベーター YAP/TAZ は骨芽細胞分化の異なるステージにおいて相反する効果をもつ

The YAP/TAZ transcriptional co-activators have opposing effects at different stages of osteoblast differentiation

Xiong J, Almeida M, and O'Brien CA

Bone 112 : 1-9, 2018

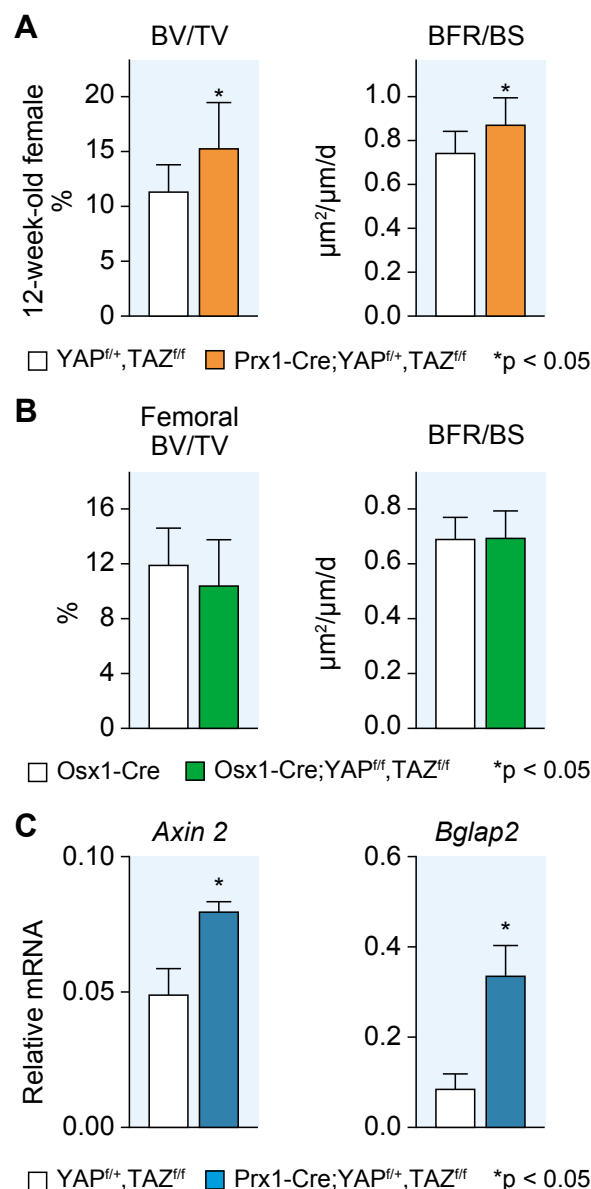
© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

骨芽細胞は間葉系幹細胞から分化するが、その過程において Runx2 や Osterix といった転写因子や Wnt シグナルなどが重要な役割を果たしている。転写コアクチベーターである YAP, TAZ は、Wnt シグナルを阻害することで骨芽細胞分化を抑制すると考えられているが、YAP を欠損したマウスは胎生致死であるため、*in vivo* の骨芽細胞系列における YAP, TAZ の役割については不明であった。

方法と結果

著者らは間葉系細胞における YAP, TAZ の役割を調べるために、Prx1-Cre と YAP, TAZ 各々のエクソン 3 を loxP 配列で挟んだマウス (YAP^{f/f}/TAZ^{f/f}) の交配により産出したマウス (Prx1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}) を解析したところ、異常な出血と浮腫により胎生致死であることを確認した。一方、間葉系細胞で YAP がヘテロ欠損、TAZ がホモ欠損したマウス (Prx1-Cre;YAP^{f/+},TAZ^{f/f}) の発生は正常であった。このマウスの 5 週齢における骨の表現型について調べたところ、コントロールマウス (YAP^{f/+},TAZ^{f/f}) と比べて、大腿骨の海面骨量と皮質骨幅は上昇していた。また、12 週齢においても、大腿骨の海面骨量と骨形成速度 (図 A) および皮質骨幅、骨芽細胞数、骨石灰化面は増加していた。一方で、骨石灰化速度や破骨細胞数ならびに成長板の厚さは変わらなかった。続いて著者らは骨芽細胞における YAP, TAZ の役割を調べるために、Osterix-Cre マウス (Osx1-Cre) と YAP^{f/f}/TAZ^{f/f} マウスの交配により作製したマウス (Osx1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}) を用いて骨形態計測を行った。Osx1-Cre 発現はドキシサイクリンによって抑制されることから、生後 3 週齢までドキシサイクリン食で誘導後、通常食で飼育したマウスの解析を行った。このマウスはコントロールマウス (Osx1-Cre) と比べて、大腿骨の海面骨量および L1-L3 腰椎の海面骨における骨形成速度 (図 B)、大腿骨の皮質骨幅、ならびに L4 腰椎の海面骨量、骨梁数、骨梁幅、骨梁間隔に有意な差はみられなかった。一方で、L1-L3 腰椎の海面骨におい



【図】 YAP/TAZ は早期の骨芽細胞分化を抑制し、後期骨芽細胞から骨細胞において分化および骨形成を促進する。間葉系細胞特異的 YAP/TAZ 欠損マウス (Prx1-Cre;YAP^{f/+},TAZ^{f/f}) (A) および骨芽細胞特異的 YAP/TAZ 欠損マウス (Osx1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}) (B, C) の解析。(A) 大腿骨の海面骨量(左)および骨形成速度(右)。(B) 大腿骨の海面骨量(左)および L1-L3 腰椎の海面骨における骨形成速度(右)。(C) 骨芽細胞特異的 YAP/TAZ 欠損マウス由来の骨髄間質細胞から分化した骨芽細胞の Axin2 および Bglap2 mRNA の発現レベル。

て、骨芽細胞数および骨石灰化面の増加、骨石灰化速度の減少が観察され、骨形成速度や破骨細胞数には変化がなかった。そこでこれら2種類のYAP/TAZ欠損マウスから作製した骨芽細胞分化について調べたところ、Prx1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}マウス由来の骨髄細胞から分化した骨芽細胞は、石灰化の上昇を呈し、骨芽細胞分化マーカーであるSp7 (Osterix), Bglap2 (Osteocalcin), Colla1 (Collagen 1a1) mRNAの発現レベルも高かった。また、骨髄間質細胞から分化した骨芽細胞のレポーターアッセイにより、Wntの下流で作用する転写因子TCFと骨芽細胞分化に重要な転写因子Runx2の活性が上昇しており、さらにこれら転写因子の標的遺伝子であるAxin2とBglap2のmRNA発現も亢進していた(図C)。Osx1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}マウス由来の骨髄間葉系細胞から分化した骨芽細胞も同様に、Sp7, Bglap2, Colla1, Axin2のmRNA発現は高かった。YAP^{f/f},TAZ^{f/f}マウスの頭蓋骨から単離した細胞に、Creリコンビナーゼが組込まれたアデノウイルスを感染し、YAP, TAZ発現を著しく低下させた細胞においても、Bglap2およびAxin2 mRNAの発現上昇、 β -カテニンの核内移行の亢進を観察した。最後に著者らは後期骨芽細胞や骨細胞などにおけるYAP, TAZの役割を調べるために、Dmp1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}を用いて解析を行ったところ、大腿骨の海面骨量およびL1-L3腰椎の海面骨における骨形成速度(図D)、および皮質骨幅、加えてL4腰椎の海面骨量、骨梁幅の低下および骨梁間隔の上昇を観察した。さらにL1-L3腰椎の海面骨において、骨芽細胞数、骨石灰化面、骨石灰化速度、骨形成速度も減少し、一方で破骨細胞数は増加していた。また、Dmp1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f}の遺伝子発現を調べたところ、Bglap2のmRNA発現レベルは減少していたが、Axin2は増加していた。

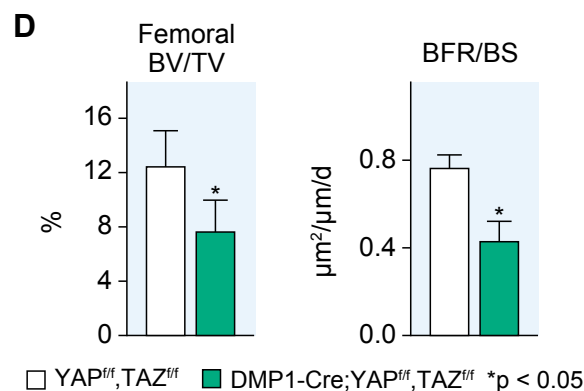
結論

間葉系幹細胞から早期の骨芽細胞において、YAP/TAZは骨芽細胞分化および骨形成を抑制する作用がある一方、後期骨芽細胞から骨細胞の分化過程において、YAP/TAZはこれらを促進的に作用することが示唆された。

コメント

後期骨芽細胞から骨細胞におけるYAP/TAZの詳細な分子機序を明らかにすることで、間葉系幹細胞から早期骨芽細胞におけるYAP/TAZの役割との違いを説明できることが示唆される。この点について今後の解析が期待される。

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



【図】 YAP/TAZは早期の骨芽細胞分化を抑制し、後期骨芽細胞から骨細胞において分化および骨形成を促進する

(D)後期骨芽細胞から骨細胞でYAP/TAZを欠損したマウス(Dmp1-Cre;YAP^{f/f},TAZ^{f/f})の解析. 大腿骨の海面骨量(左)およびL1-L3腰椎の海面骨における骨形成速度(右).

CD40 リガンド共刺激の中和によりマウス椎体の骨形成が促進し骨量が増加した

Neutralization of CD40 ligand costimulation promotes bone formation and accretion of vertebral bone mass in mice

Roser-Page S, Vikulina T, Yu K, McGee-Lawrence ME, and Weitzmann MN

Rheumatology (Oxford) 57 : 1105-1114, 2018

© 2018, Oxford University Press

■目的

生物学的製剤はRAの治療に使われており、さらなる免疫調整薬がCD40/CD40 リガンド (CD40L) 共刺激経路を含め、研究されている。免疫機能を徒に調整すると免疫-骨格系相互作用、すなわち別々の免疫系骨格系の両方の機能に關与する共有の細胞やサイトカインエフェクター、の破綻により予期せぬ骨格系への影響を及ぼす結果となる。本研究では正常マウスの生理的な骨リモデリングにおいて、CD40L 中和抗体であるMR1の効果を調べた。

■方法

メスのC57BL/6マウスにMR1を投与し、二重エネルギー X線吸収測定法 (DEXA 法) によりBMD (骨密度) を、またマイクロCTを用いて骨梁構造パラメーターを定量した。形態計測による骨ターンオーバーと骨形成パラメーターを評価するため血清生化学マーカーを使用した。

■結果

意外にも、MR1は長管骨ではなく椎体におけるBMDと骨梁量を有意に増加させた。驚くことに骨増加は骨吸収抑制ではなく骨形成促進によるものであった。機構的にはMR1誘導性の骨量増加は制御性T細胞誘導の

増加と、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) 産生上昇に伴うものであり、CTLA-4はT細胞の不应答とCD8陽性T細胞による骨同化リガンドWnt-10b発現を促進する。

■結論

本研究では薬剤性のCD40L抑制で骨形成能が増加するという予期せぬ結果が明らかになった。CD40L経路を治療標的とすることは、今までにない骨格への影響を及ぼし得るが、同時に骨形成を促進し、骨粗鬆症性の骨梁減少を改善し中軸骨格における骨折リスクを減らすための新奇的な戦略の一つとなるだろう。

■コメント■

マウスにおいてCD40Lの抑制がWnt-10bの産生を促進し椎体における骨形成を促進するという意外な結果が得られた。椎体に効果が限局される理由など不明な点もあり、また免疫-骨格系の相互作用は複雑でありヒトへの応用においては予期せぬ副作用に留意が必要であるが、椎体の骨粗鬆症治療において新たなアプローチを提供する結果と言える。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 中元 秀樹

【表】MR1またはIg 6ヵ月投与後の椎体の骨形態計測

Index	Ig	MR1	% Change	P-value
BV/TV, mean (S.D.), %	0.0861 (0.0278)	0.1777 (0.0532)	+106.3	0.0017
MS/BS, mean (S.D.), %	0.2833 (0.0819)	0.3902 (0.0528)	+37.7	0.0133
MAR, mean (S.D.), $\mu\text{m}/\text{day}$	1.0742 (0.2195)	0.9623 (0.1230)	-10.4	0.2617
BFR/BS, mean (S.D.), $\mu\text{m}/\text{day}$	0.3163 (0.0931)	0.3795 (0.0924)	+20.0	0.2990
N.Ob/BS, mean (S.D.), mm	4.67 (2.49)	14.29 (2.69)	+205.7	<0.0001
Ob.S/BS, mean (S.D.), %	8.55 (8.50)	25.82 (6.52)	+201.7	<0.0001

全ての数値は mean (S.D.) で表記されている。N=7 サンプル/グループ。P値: Student's t-test によるP値。BS: 骨表面。BV/TV: 骨密度。MS: 石灰化面。MAR: 骨石灰化速度。BFR: 骨形成速度。Ob.S: 骨芽細胞面。N.Ob: 骨芽細胞数

Keywords CD40/CD40L, 骨形成, 骨粗鬆症, 椎体, Wnt-10b

[本文目次](#)

骨格の血管内皮を標的とする骨量減少の防止

Targeting skeletal endothelium to ameliorate bone loss

Xu R, Yallowitz A, Qin A, Wu Z, Shin DY, Kim JM, Debnath S, Ji G, Bostrom MP, Yang X, Zhang C, Dong H, Kermani P, Lalani S, Li N, Liu Y, Poulos MG, Wach A, Zhang Y, Inoue K, Di Lorenzo A, Zhao B, Butler JM, Shim JH, Glimcher LH, and Greenblatt MB

Nature Medicine 24 : 823-833, 2018

© The Author(s) 2018.

■背景・目的

軟骨成長板付近の骨髄に見られるCD31^{hi}, endomucin^{hi} (EMCN^{hi}) 血管内皮が骨形成を調節することが示されている。著者らはアダプタータンパク Schnurri3 (SHN3) 欠損マウスが骨芽細胞の活性化による骨形成の増加を示すことを見出している。本研究ではCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮がSHN3を介して骨形成を促進する機序、さらに骨折治癒と閉経後性骨粗鬆症に対するCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮の影響について検討した。

■方法と結果

1. SHN3欠損マウス (*Shn3*^{-/-}) の骨では、野生型 (WT) マウスと比べて、CD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮が増加していたが、骨以外の組織では変化はなかった。

2. 骨芽細胞特異的SHN3欠損マウス (*Shn3*^{osx} および *Shn3*^{dmp1}) でもCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮の増加と、骨内膜面での骨芽細胞による骨形成促進が見られた。

3. 骨髄血管細胞内皮特異的SHN3欠損マウス (*Shn3*^{cdh5}) ではCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮の増加は見られず、骨形成にも変化はなかった。これらの結果から、SHN3依存性のCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮制御に関与するのは骨芽細胞であり、血管内皮細胞は関与しないと考えられた。

4. 成熟骨芽細胞特異的にタモキシフェンによって活性化されるCreリコンビナーゼを発現するオステオカルシン-CreERTマウスと*Shn3*^{fl/fl}マウスとを交配させた*Shn3*^{ocn-ert}マウスにタモキシフェンを投与し*Shn3*を欠損させるとCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮、海綿骨量および皮質骨厚みが増加した。

5. *Shn3*^{-/-}マウス骨芽細胞の培養上清は血管内皮細胞の運動性や毛細血管様チューブ形成を促進した。

6. RNA配列解読転写分析により*Shn3*^{-/-}骨芽細胞由来の可溶性血管形成促進因子を探索し、可溶性軸索化学忌避物質で血管新生促進作用も有するSLIT3を同定した。

7. 免疫蛍光染色による骨芽細胞でのSLIT3発現,qPCR, ELISA, ヒト間葉系幹細胞由来骨芽細胞への*Shn3*の過剰発現、あるいはノックダウンの結果から、骨芽細胞におい

てSHN3はSLIT3発現を抑制することが明らかとなった。

8. SHN3はERK活性を介してその作用を示す。ERKと関連する三つのモチーフを変異させたSHN3をノックインしたマウス (*Shn3*^{KI/KI}) の骨量およびCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮は*Shn3*^{-/-}マウスと同様に増加し、骨芽細胞での*Slit3*発現も上昇した。またERK阻害剤trametinibは骨芽細胞での*Slit3*発現を減少させた。

9. リコンビナントSLIT3は濃度依存性に骨髄血管内皮前駆細胞の運動性、毛細血管様チューブ形成および増殖を促進した。SLIT1とSLIT2も同様の作用を示した。

10. *Shn3*^{-/-}マウス骨芽細胞の培養上清による内皮細胞の運動性や毛細血管様チューブ形成の促進は抗SLIT3中和抗体によりブロックされた。

11. SLIT3およびSLIT2は培養骨髄血管内皮細胞、ならびにマウスへの投与によりCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮形成を促進した。

12. *Slit3*^{-/-}マウスでは骨芽細胞活性の低下によりCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮ならびに骨量と皮質骨厚みが減少した。

13. 培養*Slit3*^{-/-}マウス骨芽細胞の石灰化、アルカリフォスファターゼ活性、ならびに骨芽細胞の指標である遺伝子の発現には変化がなく、培養骨芽細胞をリコンビナントSLIT3で処理しても骨芽細胞活性は促進されず、またSLITシグナルを阻害しても骨芽細胞分化は抑制されなかった。したがってSLIT3による骨形成促進は骨芽細胞ではなく、骨格CD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮によると考えられた。

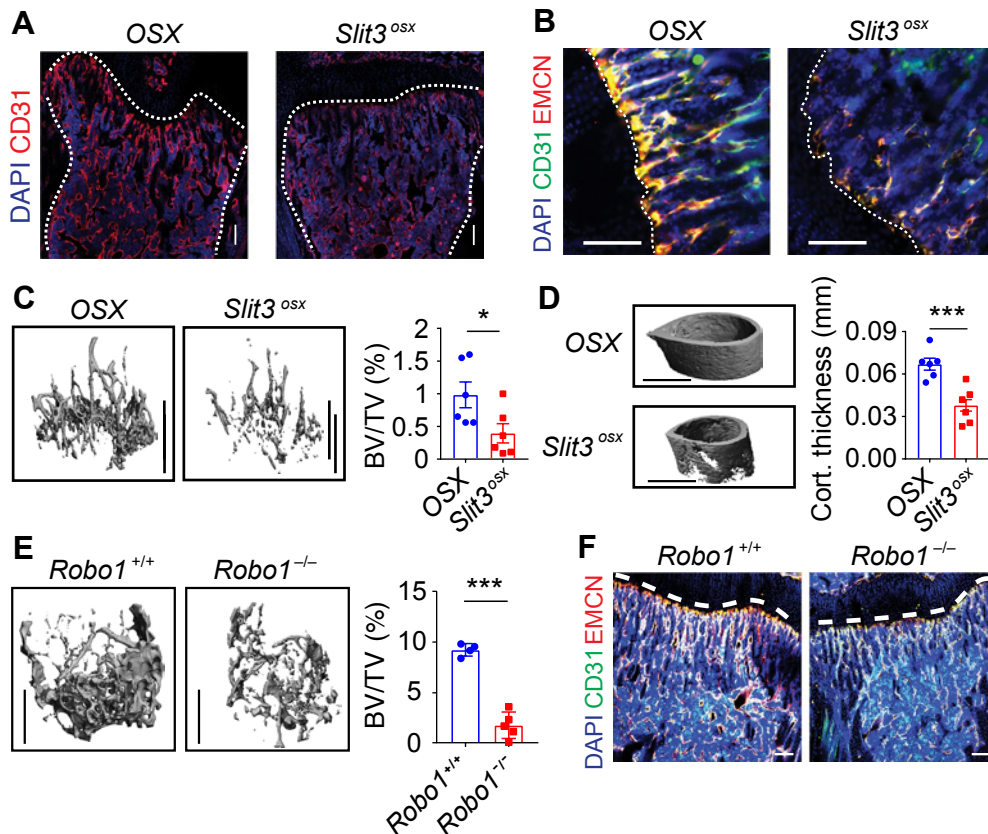
14. 骨芽細胞特異的SLIT3欠損マウス (*Slit3*^{osx} および *Slit3*^{dmp1}) は*Slit3*^{-/-}マウスと同様の骨量低下と骨格CD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮の減少を示した (図)。しかし、神経、あるいは血管内皮特異的SLIT3欠損マウスにはそのような変化は見られなかった。

15. *Shn3*^{-/-}/*Slit3*^{-/-}マウスでは*Shn3*^{-/-}マウスで見られる骨形成促進、海綿骨および骨格CD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮の増加は認められなかった。

16. 骨格CD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮細胞はSLITsの受容

Keywords CD31^{hi}endomucin^{hi} 血管内皮, Schnurri3, SLIT3, ROBO, 閉経後性骨粗鬆症, 骨折

[本文目次](#)



【図】 骨芽細胞由来のSLIT3はROBO1を介して骨形成とCD31^{hi}EMCN^{hi}血管内皮形成を制御する

A, B: 2週齢の *OsxCre* および *Slit3^{OSX}* オスマウス大腿骨の共焦点イメージ像。[A]: CD31 (赤色), DAPI (青色)。[B]: CD31 (緑色), EMCN (赤色), DAPI (青色)。成長板と皮質骨は破線で示されている。

C: 3週齢の *OsxCre* および *Slit3^{OSX}* オスマウス大腿骨遠心骨幹端海綿骨のμCTイメージ (左), BV/TV比 (右)。

D: 3週齢の *OsxCre* および *Slit3^{OSX}* オスマウス大腿骨中央部のμCTイメージ (左), 皮質骨厚み (右)。

E: 12週齢の *Robo1^{+/+}* および *Robo1^{-/-}* オスマウス大腿骨遠心骨幹端海綿骨のμCTイメージ (左), BV/TV比 (右)。

F: 2週齢の *Robo1^{+/+}* および *Robo1^{-/-}* オスマウス大腿骨切片の共焦点イメージ像。CD31 (緑色), EMCN (赤色), DAPI (青色)。成長板は破線で示されている。

体 *Robo1* と *Robo4* 発現を示し、免疫蛍光染色により *in vivo* においてはCD31^{hi}EMCN^{hi} 血管内皮細胞が存在する軟骨成長板付近に強いROBO1発現を認めた。

17. 骨芽細胞は *Robo1* と *Robo2* を発現するが破骨細胞には認められなかった。

18. *Robo1^{-/-}* マウスでは海面骨量および骨格CD31^{hi}EMCN^{hi} 血管内皮が減少した(図)。

19. *Robo1* をノックダウンした骨髄血管内皮細胞ではSlit3による毛細血管様チューブ形成促進は見られず, hippoシグナル経路分子YAPのリン酸化も低下した。

20. YAPノックダウンによりSLIT3による血管様チューブ形成促進は低下した。

21. 免疫組織染色により, ヒトの骨折仮骨内において骨芽細胞に強いSLIT3発現とその近辺にCD31⁺ 血管内皮細胞の存在が見られた。

22. *Shn3^{-/-}* マウスでは血管形成と骨折治癒が促進され, *Slit3^{-/-}* マウスでは阻害された。*Shn3^{-/-}/Slit3^{-/-}* マウスでは血管新生と骨折治癒の促進が弱まった。

23. マウス大腿骨骨幹部骨折モデルにおいて全身的,あるいは局所的SLIT3の投与は仮骨内での血管形成,骨折治癒および治癒骨の力学的強度を促進した。肺, 心臓, 腎, 網膜, そして脳には変化は見られなかった。

24. OVXによる閉経後性骨粗鬆症モデルにおいて, SLIT3の静脈内投与は副甲状腺ホルモンと同程度に骨

量減少予防, ならびに骨量回復作用を示し, また骨格CD31^{hi}EMCN^{hi} 血管内皮細胞も増加した。

結論

骨芽細胞におけるSHN3-SLIT3経路が骨格CD31^{hi}EMCN^{hi} 血管内皮細胞による血管形成を促進し, 骨形成を増加させることが明らかとなった。この経路の活性化は骨折治癒促進や閉経後性骨粗鬆症治療においても効果的であり, 血管を標的とする骨量減少の予防, 回復を試みる場合に新たなアプローチを提供する。

コメント

骨芽細胞活性化による骨形成促進以外に, 骨芽細胞が産出する可溶性のSLIT3による血管形成促進を介する骨形成増加も重要であることを初めて示した研究である。ただヒトの骨髄中でCD31^{hi}EMCN^{hi} 血管内皮細胞が占める割合, またSLIT3の血中レベルの変動が検討されておらず, この研究の臨床的有用性は慎重に解釈する必要がある。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

可溶性RANKLは成獣マウスの破骨細胞形成に寄与するが、卵巣摘出に伴う骨量減少には影響を与えない

Soluble RANKL contributes to osteoclast formation in adult mice but not ovariectomy-induced bone loss

Xiong J, Cawley K, Piemontese M, Fujiwara Y, Zhao H, Goellner JJ, and O'Brien CA

Nature Communications 9 : 2909, 2018

© The Author(s) 2018

背景

RANKLは破骨細胞分化を決定することで、骨モデリングおよびリモデリングを制御している。TNFファミリー分子に属するRANKLは、膜型サイトカインとして発現し、MMP14などMatrix metalloproteinaseによってshedding(可溶化)されることが知られている。サイトカインや増殖因子のshedding制御は、生理的および病態に関与することが見出されているものの、膜型と可溶性RANKL (Soluble RANKL: sRANKL) の相違点は、いまだ十分に理解されているとは言い難いのが現状である。

方法と結果

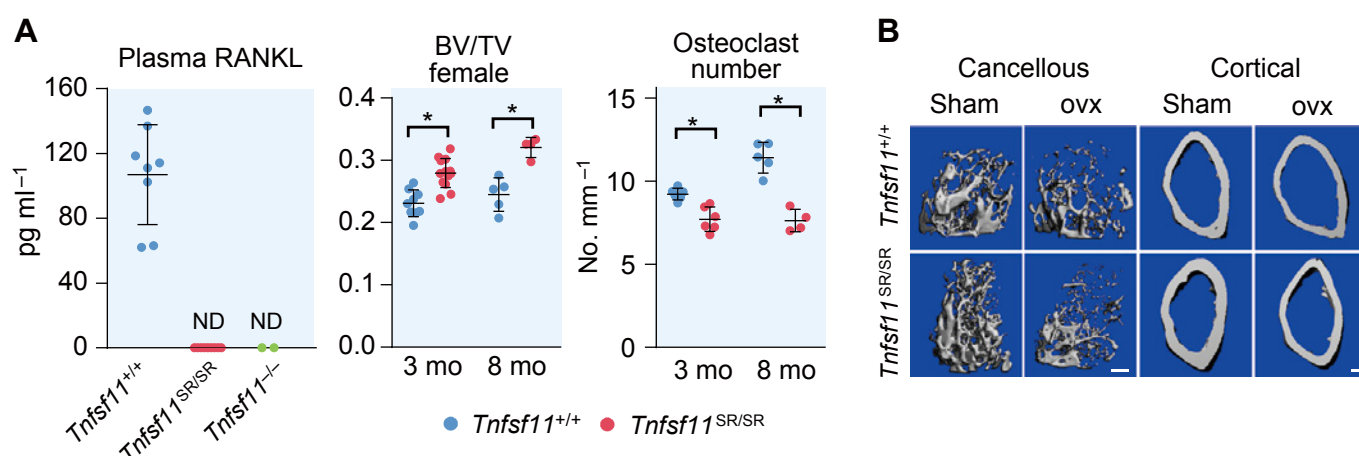
RANKLのshedding部位はすでに同定されていることから、CRISPR/Cas9システムを用いてRANKL切断部のみ欠失した遺伝子改変マウス (*Tnfsf11^{SR/SR}*) が作成された。通常、血中にsRANKLは存在し検出できるが、グローバルなRANKL欠損マウス (*Tnfsf11^{-/-}*) では、当然、血中sRANKLは検出されず、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスにおいても同様にsRANKLは検出されなかった(図A)。

破骨細胞の分化不全により大理石骨病を発症する *Tnfsf11^{-/-}* マウスは、歯牙の萌出不全が特徴的である

が、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスの歯牙は正常に萌出した。さらにRANKLの欠損は、リンパ節形成不全など免疫系にも著名な表現型を呈するが、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスにおけるこれら重篤な異常は見出されなかった。

マイクロCT解析の結果、マウスの成長期(5週齢)では、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスの骨量や骨構造に影響は見出されなかった。しかしながら、骨リモデリングが成立した成獣(3および8ヵ月齢)では、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスにおいて骨量の増加が観察され、破骨細胞の数も低下していることが見出された(図A)。また、これらの表現型に性差がないことも確認された。

これまでの報告で、エストロゲン欠乏状態がsRANKLを増加させることが見出されていることから、卵巣摘出術を用いたエストロゲン欠乏性骨粗鬆症におけるsRANKLの意義が確認された(図B)。エストロゲン欠乏状態によるsRANKLの増加は、コントロールマウスで既存の報告の通り確認された。一方、*Tnfsf11^{SR/SR}* マウスではsRANKLは検出されなかったが、エストロゲン欠乏状態が誘発する破骨細胞の増加や骨粗鬆症の発症にも、コントロールマウスとの差異は見出されなかった。



【図】 sRANKL欠損(*Tnfsf11^{SR/SR}*)マウス作出とエストロゲン欠乏性骨粗鬆症

A) *Tnfsf11^{SR/SR}* マウスの血中sRANKL濃度と骨量解析(3および8ヵ月齢)

B) 卵巣摘出術によるエストロゲン欠乏実験(3ヵ月齢で施行)

Keywords Soluble RANKL, Shedding, エストロゲン欠乏性骨粗鬆症

[本文目次](#)

■結論

sRANKLは、成長期における破骨細胞への関与はなく、骨リモデリングが成立した以降において破骨細胞形成に一部関与する可能性が見出された。また、これまで、sRANKLの関与が推測されていたエストロゲン欠乏性骨粗鬆症における破骨細胞の増加機構にsRANKLは関与しないことが明確に実証された。

■コメント■

サイトカインや増殖因子のshedding制御は、生理的な膜型分子の発現を維持する管理・抑制機構であると考えられている一方で、TNFファミリー分子に属するFasやTNF- α などの膜型および可溶性発現の差異が、病態発症へと繋がる鍵であることも知られている。*Tnfsf11*^{SR/SR}マウスの作出から得られた本知見は破骨細胞研究において重要な報告であり、今後、炎症性病態や癌などRANKLが関与する多くの病態においても、その役割が解明されることに期待がかかる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 中島 友紀

選択的Srcファミリーキナーゼ阻害薬SU6656は骨代謝アンカップリングを介して骨量を増加させる

Selective inhibition of Src family kinases by SU6656 increases bone mass by uncoupling bone formation from resorption in mice

Thouverey C, Ferrari S, and Caverzasio J

Bone 113 : 95-104, 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

■背景

Srcファミリーキナーゼ (Src family kinase: SFK) には9種類の非受容体型チロシンキナーゼが含まれ、細胞増殖や維持に関する多様な細胞内シグナルに関与している。Srcノックアウトマウスが骨吸収低下と骨形成促進による高骨量を呈することから、SFKは骨代謝において重要な役割を果たしていると考えられる。実際、破骨細胞や骨芽細胞にSFKが発現することが確認されている。一部のSFK阻害薬がマウスやヒトの骨吸収を抑制することが示されている一方で、SFK阻害薬の骨形成に対する影響については一定の見解が得られていなかった。その理由の一つに、SFK阻害薬がSFK以外のチロシンキナーゼを阻害し、骨芽細胞機能に影響することが挙げられる。そこで今回は選択的SFK阻害薬であるSU6656が骨吸収と骨形成に与える影響を、マウスを対象とする*in vivo*実験およびマウス長管骨由来の初代培養細胞を用いた*in vitro*実験により検討した。

■方法と結果

1) 対象と方法

1. *in vivo*実験

生後4ヵ月の雌C57BL/6Jマウス12匹を2群に分け、SU6656あるいはコントロール溶液を12週にわたって腹腔内に投与した。SU6656投与による骨密度、 μ CT所見、骨形態計測、骨代謝マーカーの変化を検討した。

2. *in vitro*実験

生後6～8週のC57BL/6Jマウスの長管骨から骨髓前駆細胞および初代骨芽細胞を分離し、分化培地で培養した。SU6656が破骨細胞分化や骨芽細胞分化に与える影響を検討した。

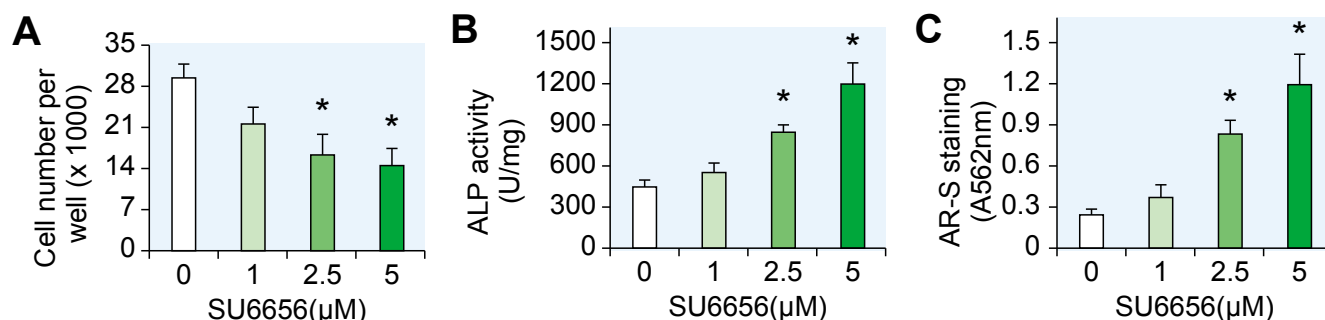
2) 結果

1. *in vivo*実験

SU6656を腹腔内投与したマウスでは、全身、腰椎、脛骨の骨密度増加が認められた。脛骨の μ CTでは、皮質骨の骨量と骨幅、海綿骨の骨量と骨梁幅の増加が認められた。大腿骨遠位部の骨形態計測では、SU6656投与群により破骨細胞数と破骨細胞面の減少が見られた。一方、SU6656投与により骨膜骨形成速度、骨内膜骨形成速度、海面骨骨形成速度はいずれも上昇し、骨芽細胞数と骨芽細胞面の増加が見られた。

2. *in vitro*実験

骨髓前駆細胞に対するSU6656投与により、RANKL刺激による破骨細胞前駆細胞への分化が抑制されるとともに、破骨細胞様細胞であるTRAP染色陽性多核細胞数の減少が見られた。また、破骨細胞マーカー遺伝子 (*Oscar*, *Trap5b*, *CtsK*, *Nfatc1*) の発現低下が定量的RT-PCRで認められた。一方、初代骨芽細胞に対するSU6656投与により、骨芽細胞数は減少したもの (図A)、ALP活性の上昇 (図B) とカルシウム沈着の増加 (図C) が見られ

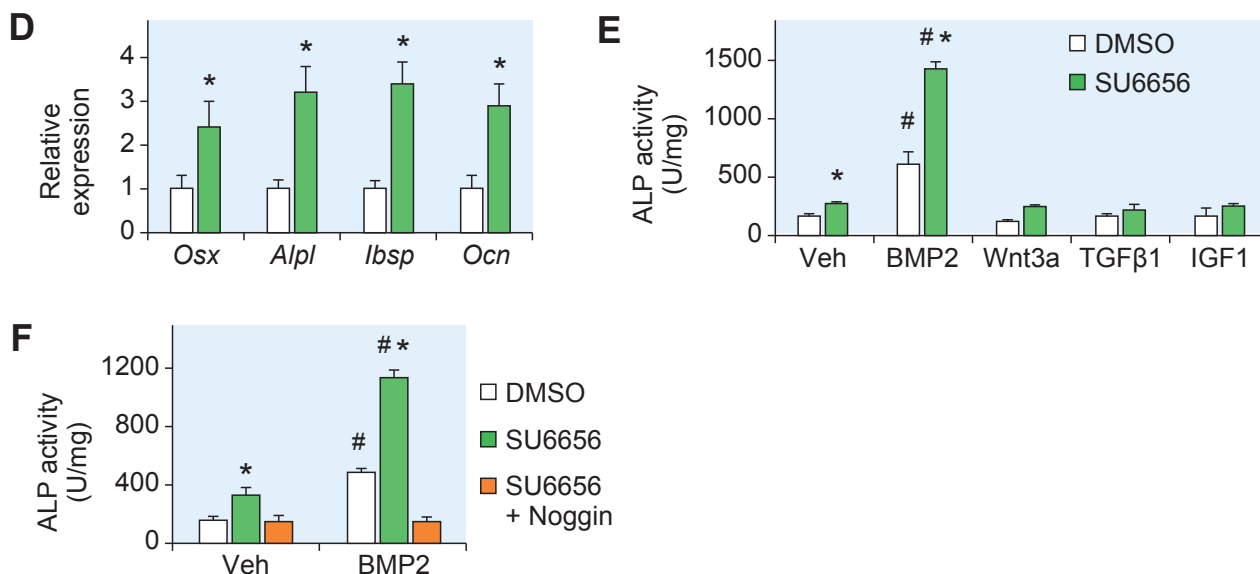


【図】 SU6656はBMP2による骨芽細胞分化を促進する

初代骨芽細胞に対するSU6656投与により、骨芽細胞数は減少したが(A, * $P \leq 0.01$)、ALP活性は上昇し(B, * $P \leq 0.01$)、カルシウム沈着の増加がアリザリンレッド染色で確認された(C, * $P \leq 0.01$)。

Keywords Srcファミリーキナーゼ (Src family kinase: SFK), 骨吸収, 骨形成, アンカップリング

[本文目次](#)



【図】SU6656はBMP2による骨芽細胞分化を促進する

定量的RT-PCRにより各種骨芽細胞マーカー遺伝子の発現上昇が認められた(D, *P ≤ 0.05). SU6656によるALP活性上昇はBMP2存在下で顕著であり(E, *DMSOと比べてP ≤ 0.05, # Vehicleと比べてP ≤ 0.01), BMPシグナル阻害剤であるNogginの投与により抑制された(F, *DMSOと比べてP ≤ 0.01, # Vehicleと比べてP ≤ 0.01).

た。また、骨芽細胞マーカー遺伝子 (*Osx*, *Alpl*, *Ibsp*, *Ocn*) の発現上昇が定量的RT-PCRで認められた (図D)。さらに、SU6656投与によるALP活性の上昇はBMP2存在下で顕著であり (図E), BMP阻害剤であるNogginによって抑制された (図F)。

結論

選択的SFK阻害薬であるSU6656は、骨吸収抑制と骨形成促進が共存する骨代謝アンカップリングを介して、マウスの骨量を増加させた。初代骨芽細胞を用いた実験の結果から、SU6656による骨形成促進作用には、BMP-SMADシグナルが関与している可能性が示された。

コメント

正常な骨代謝では、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が釣り合っているカップリング機構が存在する。閉経後骨粗鬆症では骨吸収が骨形成を上回るアンカップリングが生じ、骨量減少が進行する。そのため、破骨細胞を標的とした各種の骨吸収抑制薬が開発され、骨粗鬆症治療における有効性が報告されている。一方、長期の骨吸収抑制薬使用による過剰な骨リモデリング抑制に起因と考えられる合併症も報告されている。そのため、骨形成促進作用を持つ薬剤を骨粗鬆症治療のいずれかの段階で用いることは、理にかなった方法である。本検討で用いられたSU6656は、骨形成が骨吸収を上回るアンカップリングによる骨量増加が期待される薬剤である。SU6656の臨床応用にあたっては、SU6656による骨量増加が骨折抑制につながるかという点に加え、異所性石灰化発症のリスクについても検討が必要と考えられる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

*訳者注：SU6656は本邦未承認

ビタミンDはクロマチンリモデリング複合体BAFを変換することにより β 細胞を保護する

Vitamin D switches BAF complexes to protect β cells

Wei Z, Yoshihara E, He N, Hah N, Fan W, Pinto AFM, Huddy T, Wang Y, Ross B, Estepa G, Dai Y, Ding N, Sherman MH, Fang S, Zhao X, Liddle C, Atkins AR, Yu RT, Downes M, and Evans RM

Cell 173 : 1135-1149, 2018

© 2018 Elsevier Inc.

背景・目的

活性型ビタミンDはビタミンD受容体(VDR)がDNAに結合し転写を促進することにより、その生理活性作用を発揮する。近年、VDRの遺伝子多型が糖尿病に関与することが報告され、カルシウム代謝のみならず糖代謝におけるVDRの重要性が注目されているが、その詳細な分子メカニズムは不明である。一方、VDRがDNAに結合するためには、核内にコンパクトに凝集されているDNAのクロマチン構造をクロマチンリモデリング因子の複合体が緩める必要がある。本研究では、VDRと協調的に作用するクロマチンリモデリング因子に着目し、膵臓 β 細胞におけるその役割について検討をおこなった。

結果

1. ヒトiPS細胞より分化誘導させた β 細胞に、インスリン遺伝子プロモーターの制御下にGFP遺伝子を組み込んだレポーター遺伝子を導入し、 β 細胞の成熟および機能をGFPで評価できるレポーター細胞を構築した。この細胞を用いて、gRNAライブラリーとCRISPR-Cas9を用いた遺伝子ノックアウトによる機能欠損スクリーニングを行った結果、機能的 β 細胞に高発現する遺伝子としてVDRを同定した。

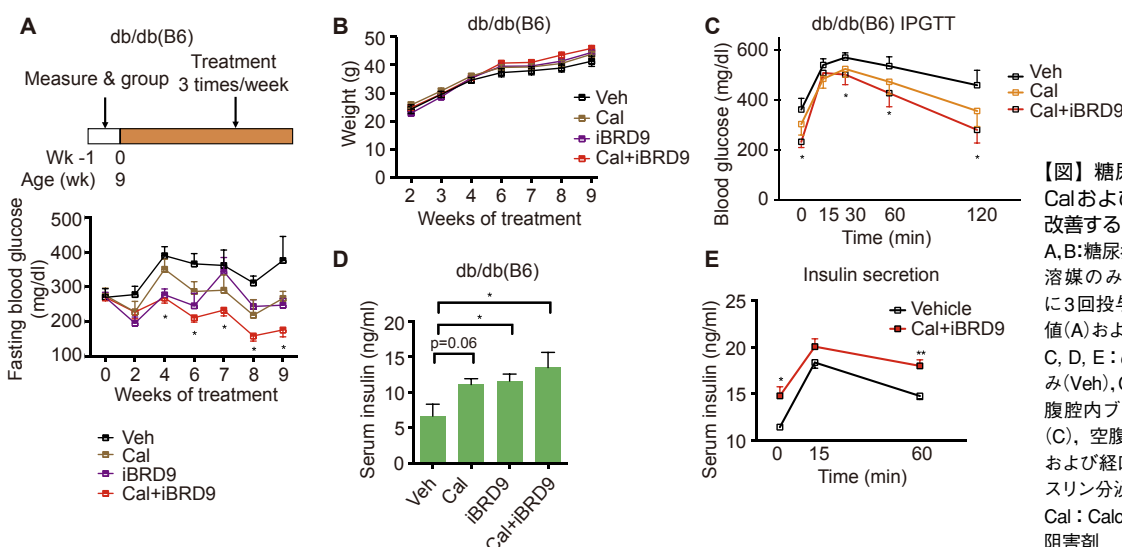
2. β 細胞をIL-1で処理するとサイトカイン誘導性の細胞死が促進されたが、VDRリガンドCalcipotriol(以下Cal)はIL-1誘導性の細胞死を抑制した。一方、shRNAによりVDR遺伝子がノックダウンされた β 細胞は、IL-1依存性の細胞毒性が悪化していた。

3. Calで24時間刺激した β 細胞および無刺激の β 細胞から細胞内たんぱく質を回収し、VDRに結合するタンパク質を質量分析法により解析した。その結果、Cal刺激によりVDRとの結合が増加するクロマチンリモデリング因子としてBRD7を、Cal刺激によりVDRとの結合が減弱するクロマチンリモデリング因子としてBRD9を同定した。BRD7はPBAFと呼ばれるクロマチン複合体のコアたんぱく質として転写を促進し、BRD9はクロマチンリモデリング複合体BAFのコアたんぱく質として機能する。

4. 免疫沈降法による解析の結果、BRD9およびBRD7はVDRのDNA結合ドメインに結合すること、さらにその結合は競合的であることが明らかとなった。

5. BRD9特異的阻害剤iBRD9を用いてBRD9とVDRの結合を阻害させると、BRD7とVDRの結合が増強された。

6. CalとiBRD9の同時投与は、Cal単独投与に比較してVDRの標的遺伝子の発現を増加させた。また、クロマチ



【図】糖尿病モデルマウスにおいて、CalおよびiBRD9の投与は糖尿病を改善する

A,B:糖尿病モデルマウスdb/dbマウスに、溶媒のみ(Veh), CalおよびiBRD9を週に3回投与し、2週間ごとに空腹時血糖値(A)および体重(B)を測定した。

C, D, E: db/dbマウスに9週間、溶媒のみ(Veh), CalおよびiBRD9を投与した後、腹腔内ブドウ糖負荷試験による血糖値(C)、空腹時の血液中インスリン濃度(D)および経口ブドウ糖負荷試験によるインスリン分泌能の測定(E)を行った。

Cal: Calcipotriol, iBRD9: BRD9特異的阻害剤

Keywords ビタミンD, ビタミンD受容体, クロマチンリモデリング因子, β 細胞, 糖尿病

[本文目次](#)

ン構造を評価する ATAC-seq 解析を行った結果, Cal と iBRD9 の同時投与は, 全ゲノムレベルで VDR 標的遺伝子のクロマチン構造を緩めることが明らかとなった。

7. Cal が示す IL-1 誘導性の炎症性細胞死に対する抵抗作用は, iBRD9 の同時投与により増強された。ゲノムワイド解析の結果, IL-1 により誘導される炎症応答性遺伝子の発現とクロマチン構造は, iBRD9 と Cal の同時投与により阻害されることが明らかとなった。

8. 糖尿病モデルマウスであるレプチン受容体遺伝子欠損マウス (db/db/マウス) に Cal を投与すると, 血液中のインスリン濃度が増加し, 血糖値の低下が観察された。興味深いことに, この Cal による抗糖尿病作用は, iBRD9 の同時投与によりさらに増強された (図)。Cal と iBRD9 によるインスリン分泌の増加と血糖値の低下は, β 細胞を破壊するストレプトゾトシン誘導性の糖尿病マウスにおいても観察された。

9. Cal と iBRD9 の同時投与は, db/db マウスおよびストレプトゾトシン投与マウスにおいて膵島の面積を増加させ, β 細胞におけるインスリン発現を増加させた。

■結論

活性型ビタミンDは, VDR のクロマチンリモデリング因子を不活性型の BRD9 から活性型の BRD7 に変換することにより, VDR 標的遺伝子の転写を活性化させ β 細胞を炎症性ストレスから保護し, インスリン分泌能を増加させることが明らかとなった。さらに, 薬理学的アプローチにより BRD9 を阻害すると, 糖尿病モデルマウスの β 細胞の機能が回復し血糖値が改善することも示された。

■コメント■

次世代シーケンサー解析を含む最先端の分子生物学を駆使することにより, β 細胞における VDR の機能をゲノムスケールで解明し, 糖尿病治療薬の標的としてのビタミンDの可能性を提起した素晴らしい論文である。従来のアプローチであった VDR のアゴニストに注目するのではなく, 転写に重要なクロマチンリモデリング因子をコントロールすることによりビタミンDの作用を増強させた点は興味深い。クロマチンリモデリング因子を分子標的とすることで, VDR アゴニストでは治療困難であった疾患に対する薬剤開発へとつながる可能性もある。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

最も効率よく骨折を治癒させるためには24R,5-水酸化ビタミンD₃とそのエフェクター分子FAM57B2が必要である

Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ and its effector molecule FAM57B2

Martineau C, Naja RP, Husseini A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, and St-Arnaud R

The Journal of Clinical Investigation 128 : 3546-3557, 2018

© 2018 American Society for Clinical Investigation

■背景・目的

活性型ビタミンD₃ (1,25 (OH)₂D₃) はビタミンD受容体 (VDR) に結合してその標的遺伝子の一つである25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (*Cyp24a1*) の転写を促進し, *Cyp24a1* は25 (OH) D₃ から24R,25 (OH)₂D₃ の合成を触媒する。24R,25 (OH)₂D₃ の生物学的作用は議論のあるところであるが, ニワトリの骨折では*Cyp24a1* 活性の増加により血中24R,25 (OH)₂D₃ 濃度が上昇すること, また24R,25 (OH)₂D₃ は骨折から治癒した骨の強度を最も強く高めることが報告されている。本研究では*Cyp24a1* 遺伝子欠損マウスを用いて, 24R,25 (OH)₂D₃ の骨折治癒における役割とその作用メカニズムについて検討を行った。

■結果

1. 12週齢の*Cyp24a1* 遺伝子欠損マウス (*Cyp24a1*^{-/-}マウス) およびヘテロ欠損マウス (コントロールマウス) において, 血中1,25 (OH)₂D₃ 濃度, カルシウム濃度およびリン濃度に有意な差は見られず, また脛骨の長さ, 骨密度, 骨強度, 骨量幅および骨梁数などの骨形態計測においても差は認められなかった。

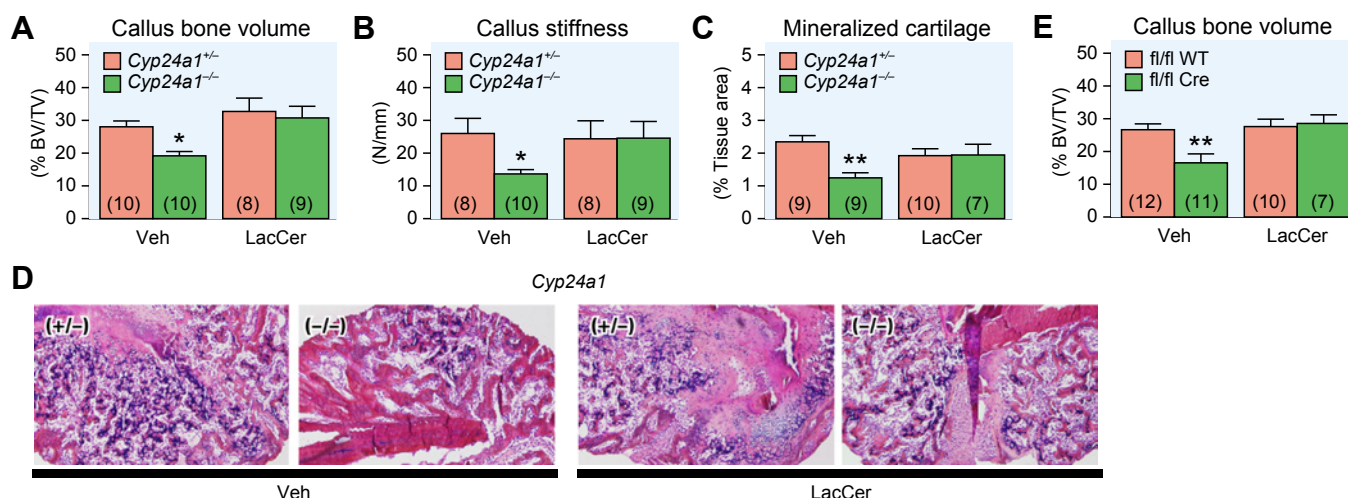
2. マウス骨折モデルにおいて, 骨折後14日目で*Cyp24a1* の著明な発現増加を認めた。

3. *Cyp24a1*^{-/-}マウスの骨折治癒において, 仮骨形成および骨強度はコントロールマウスに比較して有意に減少していたが, 24R,25 (OH)₂D₃ の投与によりコントロールマウスと同程度まで回復した。

4. 骨折14日後の*Cyp24a1*^{-/-}マウスおよびコントロールマウスの仮骨よりRNAを採取し, マイクロアレイによる遺伝子発現解析を行った。その結果, *Cyp24a1*^{-/-}マウスにおいて*Fam57b* 遺伝子, 特に*Fam57b2* の発現増加を認めた。

5. *Fam57b* は細胞膜に局在し, セラミド合成を促進する。そこで, *Fam57b2* を過剰発現させたHek293細胞を様々なビタミンD誘導体で処理し, セラミド合成量を測定した結果, 24R,25 (OH)₂D₃ のみが*Fam57b2* に結合し, *Fam57b2* 依存性にラクトシルセラミド合成を促進することが明らかとなった。

6. II型コラーゲン遺伝子プロモーターを用いて軟骨細胞特異的に*Fam57b2* 遺伝子を欠損させたマウスでは, コントロールマウスに比較して仮骨形成, 仮骨強度およ



【図】 *Cyp24a1* における仮骨形成の低下とラクトセラミドによる回復作用

骨折後の*Cyp24a1* 遺伝子ヘテロ欠損マウス (*Cyp24a1*^{+/-}) およびホモ欠損マウス (*Cyp24a1*^{-/-}) に15日間溶媒 (Veh) または50 μg/kgのラクトセラミド (LacCer) を投与した。仮骨量 (A), 仮骨強度 (B), 石灰化軟骨量の定量結果 (C) および骨折部のHE染色像を示す。グラフ中の数字は計測に用いたマウスの匹数を示す。

Keywords 骨折, CYP24A1, 24R,25(OH)₂D₃, Fam57b, ラクトセラミド

[本文目次](#)

び石灰化軟骨量が低下していた。

7. 軟骨組織特異的 *Fam57b2*^{-/-}マウスにおける仮骨形成の低下は、ラクトセラミドの投与により回復したが、24R,25 (OH)₂D₃投与では回復しなかった。

8. *Cyp24a1*^{-/-}マウスにおける仮骨形成、仮骨強度および石灰化軟骨量の低下も、ラクトセラミド投与によりコントロールマウスと同程度にまで回復した(図)。

9. *Cyp24a1*^{-/-}マウスおよびコントロールマウスの仮骨よりRNAを採取し軟骨細胞分化マーカーの発現をRT-qPCR法により検討した。その結果、*Cyp24a1*^{-/-}マウス由来の仮骨ではⅡ型コラーゲンやアグリカンといった軟骨基質の発現が減少していること、また24R,25 (OH)₂D₃およびラクトセラミドの投与は軟骨基質の発現をコントロールマウスと同程度まで回復させることが明らかとなった。

■結論

CYP24A1は骨折治癒過程において軟骨仮骨に高発現し24R,25 (OH)₂D₃を産生する。24R,25 (OH)₂D₃は膜たんぱく質Fam57b2への結合を介してラクトセラミド合成を促進し、仮骨形成とそれに続く骨折治癒を促進することが明らかとなった。

■コメント■

骨折治癒における24R,25 (OH)₂D₃の作用を見出した興味深い論文であり、ビタミンD代謝研究領域へのインパクトは大きい。ラクトセラミドがどのようなメカニズムで仮骨形成を促進するかについてのメカニズムは不明であるが、本研究結果は24R,25 (OH)₂D₃が骨折治癒促進の薬剤として応用できる可能性を示す。骨折治癒のみならず、変形性関節症などの軟骨代謝疾患における24R,25 (OH)₂D₃およびラクトセラミドの役割についても興味を持たれるところである。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

DKK3に依存する転写制御は加齢による骨格筋萎縮を調節する

Dkk3 dependent transcriptional regulation controls age related skeletal muscle atrophy

Yin J, Yang L, Xie Y, Liu Y, Li S, Yang W, Xu B, Ji H, Ding L, Wang K, Li G, Chen L, and Hu P

Nature Communications 9 : 1752, 2018

© The Author(s) 2018

■背景・目的

加齢に伴う障害に骨格筋萎縮（サルコペニア）があるが、その根幹をなす分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究では分泌糖タンパクである Dickkopf 3 (Dkk3) のサルコペニアにおける新たな役割について、筋萎縮の発症の鍵となる分子である E3 ユビキチンリガーゼ *Fbxo32* と *Trim63* の転写調節機構に着目し検討した。

■方法・結果

1. サルコペニアに伴い変動する遺伝子について若齢と高齢のマウス前脛骨筋で検討した。網羅的解析から加齢で増加する遺伝子として *Fbxo32*, *Trim23*, *Dkk3* を同定した。*Dkk3* は筋繊維に発現がみられ、血中 *Dkk3* 濃度は加齢に伴い増加した。
2. ヒトの筋検体でも *Fbxo32*, *Trim23*, *Dkk3* mRNA 発現が加齢に伴い増加し、血中 *Dkk3* 濃度も加齢により増加した。
3. 若齢マウス筋芽細胞から分化した筋管に *Dkk3*

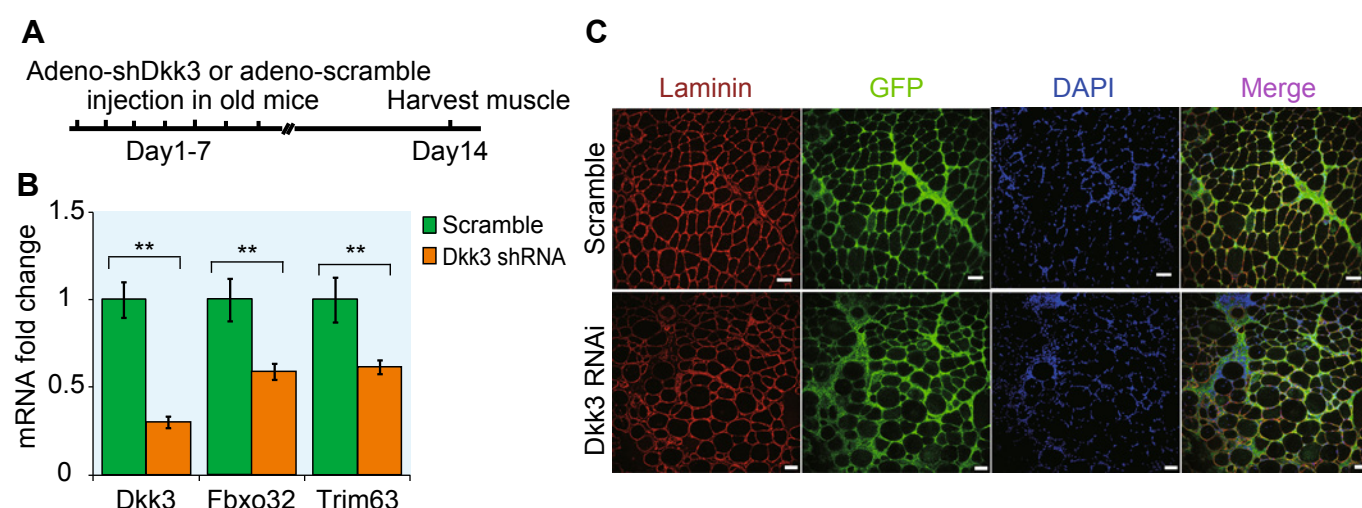
を過剰発現すると、筋管の直径は縮小し、*Fbxo32* と *Trim63* 発現は増加した。

4. 若齢マウス前脛骨筋に *Dkk3* をアデノウイルスで過剰発現すると、筋繊維のサイズ、重量、収縮力が低下した。また、*Dkk3* の過剰発現により *Fbxo32* と *Trim63* の筋組織での発現は増加した。したがって、*Dkk3* は筋萎縮を誘導する自己分泌因子であることが示唆された。

5. 高齢マウス前脛骨筋に *Dkk3* shRNA をコードするアデノウイルスを筋注したところ、筋繊維サイズ、重量、収縮力は増加した。一方、*Fbxo32* と *Trim63* の筋組織での発現は低下した（図）。

6. *Fbxo32* と *Trim63* プロモーターには FoxO3 recognition elements (FREs) が多数存在するが、*Dkk3* は筋管の *Fbxo32* と *Trim63* プロモーターへの FoxO3 と β -カテニンの結合を促進し、これらの核内での複合体形成を促進した。

7. 筋管の β -カテニン発現を shRNA で抑制すると、*Dkk3* が促進する *Fbxo32* と *Trim63* 転写活性は抑制され、



【図】 加齢による筋萎縮に対する *Dkk3* 発現抑制の *in vivo* の効果

(a) 20 週齢のマウスの前脛骨筋に *Dkk3* shRNA - GFP もしくはスクランブル shRNA - GFP をコードするアデノウイルスを 1 日 1 回 7 日間筋注した。(b) *Dkk3* shRNA を導入した前脛骨筋の *Dkk3*, *Fbxo32*, *Trim63* 遺伝子発現レベルを RT-qPCR で計測した結果。shRNA 導入による *Dkk3* 発現抑制に伴い、*Fbxo32* と *Trim63* の発現は低下した。(c) 高齢マウスに *Dkk3* shRNA もしくはスクランブル shRNA を導入した前脛骨筋の免疫染色画像。赤：ラミニン、緑：GFP、青：DAPI。*Dkk3* shRNA 導入は筋繊維の縮小を抑制した。

Keywords Dkk3, *Fbxo32*, *Trim63*, FoxO3, β -カテニン, サルコペニア

[本文目次](#)

またDkk3による筋萎縮も抑制された。

8. アデノウイルスで若齢FoxO3^{-/-}マウスの前脛骨筋にDkk3を過剰発現させても筋萎縮を生じなかった。また、Dkk3によるβ-カテニンの*Fbxo32*と*Trim63*プロモーターへの結合促進と転写がFoxO3^{-/-}マウスでは抑制されていた。Dkk3が関与する筋萎縮には、β-カテニンの核への取り込みと、FoxO3とβ-カテニンの複合体形成が重要であることが示された。

■結論

加齢に伴い筋繊維に誘導されるDkk3は、β-カテニンの核移行とFoxO3との複合体形成を促進し、*Fbxo32*と*Trim63*の転写を活性化することで、筋萎縮を引き起こすことが明らかとなった。本研究により、*Fbxo32*と*Trim63*の新たな転写調節機構が明らかとなり、さらにDkk3がサルコペニアの診断マーカー、治療標的となることが示唆された。

■コメント■

加齢によるサルコペニアにおけるDkk3の重要性は本研究で明らかとなったが、飢餓状態や悪液質による筋萎縮にDkk3やβ-カテニンは関与しないことを筆者らは補足実験で述べている。FoxO3が他の共役分子とも*Fbxo32*と*Trim63*の転写調節を行うのかどうか、どのシグナルや因子がFoxO3のパートナー選択に関わるのか等々、筋萎縮のメカニズムの理解に向け解明すべき点は多い。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

視床下部による代謝と骨密度の制御はガラニン依存的である

Neuronal hypothalamic regulation of body metabolism and bone density is galanin dependent

Idelevich A, Sato K, Nagano K, Rowe G, Gori F, and Baron R

The Journal of Clinical Investigation 128 : 2626-2641, 2018

© 2018, American Society for Clinical Investigation

背景

視床下部はエネルギー恒常性の全身性制御において中心的な役割を果たす。弓状核 (ARC) 内には相反する機能をもつ、プロオピオメラノコルチン (POMC) 由来で摂食抑制系の色素細胞刺激ホルモン (α -MSH) 発現ニューロンと、摂食促進系のアグーチ関連ペプチド (AgRP) 発現ニューロンが共存する。ARC以外にも、視床下部腹側部 (VHT) に存在するステロイド産生因子 1 (SF1) 発現ニューロンは肥満やエネルギー消費、熱産生に関連する。

Δ FosBはAP1転写因子であるFosBのスプライシングによって生じるアイソフォームであるが、エネルギー代謝や骨に関わる重要な因子でAP1のアンタゴニストとして作用する。エノラーゼ2 (ENO2) プロモーターによって Δ FosBを特定の組織特異的に過剰発現するマウスは、耐糖能やインスリン感受性の向上、エネルギー消費上昇、さらには骨形成上昇による骨量増加を伴う瘦身の表現型を示す。しかしながら、VHTにおけるAP1作用拮抗がエネルギー消費や骨量を増加させるそれぞれの経路に関連する特異的な神経細胞は同定されてはいなかった。

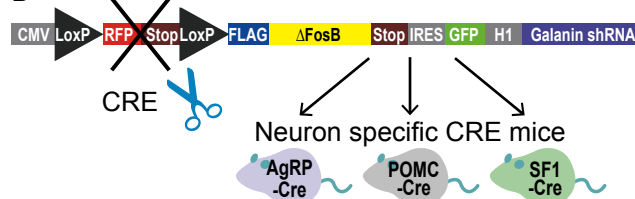
方法と結果

まず、Cre誘導性のAP1ファミリー分子(Δ FosB, $\Delta 2\Delta$ FosB, DNJunDおよびFosB)発現レンチウイルスをAgRP-CreマウスのVHTに定位的手法により導入した。AP1アンタゴニストを導入した結果、体重増加の抑制やエネルギー消費上昇、内臓脂肪の減少、耐糖能・インスリン感受性の向上、さらには骨形成の上昇と骨吸収の低下による海綿骨量の上昇などが誘導された(図A)。驚くべきことに、上述のAP1アンタゴニスト発現レンチウイルスをPOMC-CreマウスのVHTに導入したところ、AgRP-Creマウスの場合と同様に、代謝プロファイルが上昇し、体重・脂肪量減少、エネルギー消費上昇、耐糖能・インスリン感受性の向上とともに海綿骨量の上昇などが誘導された(図A)。ただし、骨量の上昇に関してはAgRP-Creマウスの場合と異なり、骨形成と骨吸収が共に上昇

A

		BV/TV (%)
AgRP-Cre	Empty	0.10 $\pm$ 0.01 ^b
	Δ FosB	0.15 $\pm$ 0.02^a
	FosB	0.11 $\pm$ 0.01 ^{ab}
POMC-Cre	Empty	0.11 $\pm$ 0.01 ^b
	Δ FosB	0.15 $\pm$ 0.02^a
	FosB	0.10 $\pm$ 0.01 ^b
SF1-Cre	Empty	0.20 $\pm$ 0.02 ^a
	Δ FosB	0.14 $\pm$ 0.02^b
	FosB	0.17 $\pm$ 0.01 ^{ab}

B



C

		BV/TV (%)
AgRP-Cre	Empty/sc	0.10 $\pm$ 0.01 ^b
	Empty/GalshRNA	0.12 $\pm$ 0.01 ^{ab}
	Δ FosB/sc	0.14 $\pm$ 0.00^a
POMC-Cre	Δ FosB/GalshRNA	0.10 $\pm$ 0.01 ^b
	Empty/sc	0.11 $\pm$ 0.03 ^{ab}
	Empty/GalshRNA	0.13 $\pm$ 0.02 ^{ab}
SF1-Cre	Δ FosB/sc	0.15 $\pm$ 0.01^a
	Δ FosB/GalshRNA	0.09 $\pm$ 0.00 ^b
	Empty/sc	0.22 $\pm$ 0.00 ^a
	Empty/GalshRNA	0.15 $\pm$ 0.00 ^{ab}
	Δ FosB/sc	0.12 $\pm$ 0.02^b
	Δ FosB/GalshRNA	0.14 $\pm$ 0.02 ^{ab}

【図】視床下部のAP1作用拮抗によって誘導されるガラニンを介した骨・エネルギー代謝の変化

(A)各Cre発現マウスVHTにそれぞれのレンチウイルスを導入した後の大腿骨海綿骨量。(B)ガラニンに対するshRNAと Δ FosBを共発現するレンチウイルスベクターの模式図。(C)各Cre発現マウスVHTにそれぞれのレンチウイルスを導入した後の大腿骨海綿骨量。scはshRNAのネガティブコントロール。同一グループ間で異なるアルファベットによってマークされている群が統計的に有意。太字はEmptyと比較して有意な変化を示した群。 $P \leq 0.05$. a, b, ab 同一グループ間で異なるアルファベットによってマークされている群が統計的に有意。

していた。一方、FosBを導入した場合、AgRP-CreでもPOMC-CreでもAP1アンタゴニスト導入で誘導された効果は観察されなかった(図A)。また、重要なことに、AP1アンタゴニストの導入によって誘導されるエネルギー代謝活性化はどちらのマウスでも摂食には影響せずに誘導されていた。以上のデータから、一般的に知られるAgRPニューロンとPOMCニューロンの相対的な機能とは対称的に、AP1の阻害をどちらの細胞に誘導しても、エネルギー代謝や糖代謝を刺激し骨量を上昇させることが明らかにされた。

AgRPとPOMCニューロンで同様のエネルギー代謝の表現型が観察されたことから、著者らはそれらに共通の神経伝達物質を探索する目的でENO2-ΔFosB Tgマウス視床下部、およびVHTでΔFosBやDNJunDを発現させた野生型マウス視床下部のマイクロアレイ解析を行ったところ、神経ペプチドで唯一発現上昇が観察されたガラニンに着目した。ChIP法によりΔFosBがプロモーター領域に結合することが確認され、さらにレポーターアッセイによる解析で、FosBやΔFosB、JunD、DNJunDの単一の発現、さらにはFosB/JunDやΔFosB/DNJunDの共発現ではガラニンプロモーターの活性化が誘導できなかった一方、アゴニスト-アンタゴニストの組み合わせであるΔFosB/JunDやFosB/DNJunDで活性化したことから、AP1アンタゴニストと他のAP1転写因子のヘテロダイマーによってガラニンの発現誘導が行われている可能性が示唆された。

続いて、著者らは図Bのようなガラニンに対するshRNAとΔFosBを共発現するレンチウイルスを用い、AgRP-CreとPOMC-Creマウスに導入した。その結果、ΔFosB導入で観察されたエネルギー代謝や骨量の変化がガラニン発現を局所的に抑制することで完全にキャンセルされることが明らかにされた(図C)。加えて、非選択的ガラニン受容体阻害剤M35の浸透圧ポンプによる脳室内投与を行った場合でも、ΔFosB導入で誘導されたエネルギー代謝や骨形成に対する効果が観察されなかった。

一方、著者らはSF1-Creマウスにも同様にΔFosB発現レンチウイルスを導入したところ、エネルギー消費が上述のマウスと同様に増大した一方、骨形成低下・骨吸収上昇によって骨量は著明に減少した(図A)。さらに、SF1ニューロンでガラニンをノックダウンすると、ΔFosB発現のエネルギー代謝に対する効果はキャンセルされる一方で骨量減少効果は影響を受けなかった(図C)。すなわち、SF1ニューロン由来のエネルギー代謝と骨に対する影響は独立しており、骨に対する作用がガラニン非依存的であることを示唆している。

■結論

本論文から、AP1作用拮抗によってAgRPニューロンやPOMCニューロンがエネルギー代謝を刺激し、骨量を増加させることが示された。さらにガラニンはそれらの下流分子で、神経細胞から標的臓器までのシグナルに必要不可欠であることが明らかになった。

■コメント■

本報告によって、ガラニンを介した視床下部による骨と全身代謝恒常性の制御メカニズムの一端が明らかにされ、それらは常にリンクしているわけではないことが示唆された。非常に大量のデータによって裏付けられた論文であるが、そのためか表記ミスや表記不足が残されているため注意が必要である。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

PGC-1 α はTAZの発現誘導を介して骨粗鬆症や骨格系の老化における骨格系幹細胞の運命決定と骨-脂肪のバランスを制御する

PGC-1 α controls skeletal stem cell fate and bone-fat balance in osteoporosis and skeletal aging by inducing TAZ

Yu B, Huo L, Liu Y, Deng P, Szymanski J, Li J, Luo X, Hong C, Lin J, and Wang C-Y

Cell Stem Cell 23 : 193-209, 2018

© 2018 Elsevier Inc.

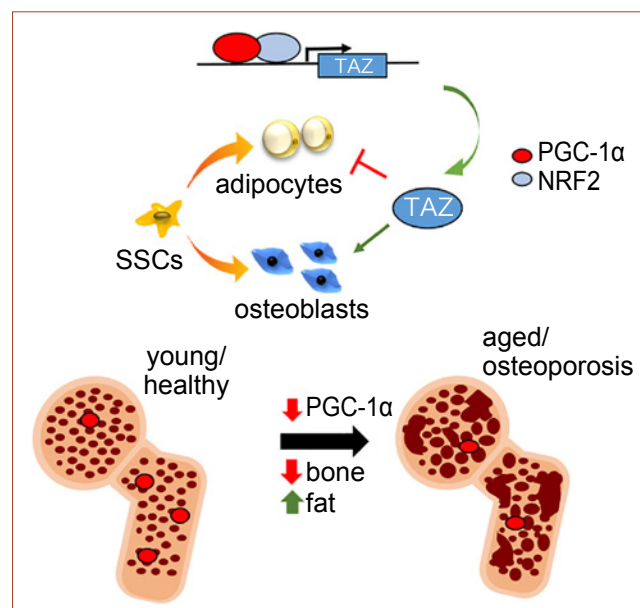
背景

骨髄には骨髄脂肪細胞と骨芽細胞への分化能を有する間葉系の前駆細胞が存在する。これまで、脂肪細胞分化と骨芽細胞分化が相互に抑制しあう関係にあることや、老化した間葉系前駆細胞は骨芽細胞よりも脂肪細胞に分化しやすい傾向にあることが明らかになってきたが、生体内でこの分化振り分けを制御する因子はほとんど知られていなかった。

方法と結果

まず、著者らは転写コアクチベーター PGC-1 α が、マウス3ヵ月齢において骨表面や骨髄中の細胞で強く発現している一方、18ヵ月齢マウスでは著しく減少していることを見出した。PGC-1 α 欠損マウスの骨を解析すると、若齢マウスの骨に異常がみとめられなかった一方、18ヵ月の老齢マウスでは骨芽細胞数や骨形成速度が低下することによる海綿骨量の著明な低下が観察された。重要なことに、ヒトの骨髄細胞でPGC-1 α 発現を調べると、20～40歳に比べて、70～90歳の骨髄では性別を問わず著しく減少しており、加齢に関連したPGC-1 α 発現低下の可能性が示唆された。

つづいて、著者らはPrx1-CreマウスとPpargc1a^{fllox}マウスを用い、間葉系前駆細胞特異的にPGC-1 α を欠損させ、骨粗鬆症モデルである卵巣摘出(OVX)による骨量減少と骨髄脂肪細胞に対する影響を調べた。これらのマウスではOVXによる骨量減少がコントロールに比べ顕著で、老齢マウスと同様に骨芽細胞数や骨形成速度が低下していた一方、骨髄脂肪組織は著しく増加していた。興味深いことに、骨髄脂肪細胞や骨芽細胞に分化する間葉系前駆細胞で発現するLepR-Creを用いてPGC-1 α を欠損させOVXを行った場合でも同様の表現型を示した。次に、著者らは2.3 kb Colla1-Creを用いてPGC-1 α を骨芽細胞で欠損させ、OVXを行った。コントロールマウスに比べ、これらの欠損マウスでは骨量減少が促進されていた一方、骨髄脂肪細胞数に有意な変化はみとめられなかった。更に著者らはドキシサイクリン誘導性PGC-1 α トランスジェニックマウスを用いた。これら



【図】 PGC-1 α はTAZの発現誘導を介して骨粗鬆症や骨格系老化での間葉系前駆細胞の分化決定を制御する

PGC-1 α はNRF2とともにTAZの発現を誘導することで骨髄における骨芽細胞と脂肪細胞への分化バランスをコントロールしている。加齢などによってPGC-1 α 発現が低下することで、骨芽細胞分化が低下する一方脂肪細胞分化が促進される。

のマウスでは偽手術群での骨に変化がみられない一方、OVX後にはコントロールマウスと比較して骨量減少や骨形成の低下、骨髄脂肪細胞の蓄積が有意に抑制されていることが明らかにされた。以上の結果は間葉系前駆細胞におけるPGC-1 α の欠損が骨芽細胞への分化を減少させる一方、脂肪細胞分化は促進されることを示している。

さらに、著者らは間葉系前駆細胞でのPGC-1 α の減少が転写因子TAZの誘導を阻害することを発見した。TAZはPPAR γ のコリプレッサーとして脂肪細胞分化を阻害しう一方、Runx2のコアクチベーターとして骨芽細胞分化を刺激することが報告されている。PGC-1 α 欠損マウス由来の間葉系前駆細胞にTAZを強制発現させると、骨芽細胞分化が上昇し脂肪細胞分化が阻害された。また、PGC-1 α と相互作用することが知られている転写因子NRF2は骨芽細胞分化刺激後、PGC-1 α の存在

下で *Taz* プロモーターに結合することも示された。これらの結果から、PGC-1 α がTAZの発現誘導を介して骨と脂肪のバランスを維持していることが示された(図)。

■結論

著者らは間葉系前駆細胞におけるPGC-1 α 発現が骨粗鬆症における骨-脂肪のバランスを制御することを明らかにした。PGC-1 α の発現維持が骨粗鬆症や骨格系老化における重要な治療標的である可能性を示した。

■コメント■

若齢や正常なエストロゲン濃度が保たれている状態において、PGC-1 α 欠損のみでは骨に異常がみられなかったことから、加齢やエストロゲン欠乏などの追加的なストレスに晒された際に、PGC-1 α が重要な役割を担っていると考えられる。なお原文では骨格系幹細胞(SSC)との表記が用いられているが、本報告の研究対象はSSCの定義を満たしていないと考えられることから、間葉系前駆細胞として表記した。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

XLHのモデルマウスであるHypマウスにおける血中FGF23濃度の上昇は心肥大を惹起しない

Increased circulating FGF23 does not lead to cardiac hypertrophy in the male Hyp mouse model of XLH

Liu ES, Thoonen R, Petit E, Yu B, Buys ES, Scherrer-Crosbie M, and Demay MB

Endocrinology 159 : 2165-2172, 2018

© 2018 Endocrine Society

背景

血清線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) 23濃度は、腎機能の低下に伴って上昇する。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者において、血清FGF23濃度の上昇は左室肥大や高死亡率と関連することが報告されている。さらに基礎的検討から、FGF23が心筋細胞に直接作用し、カルシニューリン/NFAT経路を介して心肥大を惹起することが示唆されている。X連鎖性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemic rickets: XLH) は高FGF23血症を示す疾患であるが、高リン血症を呈するCKDとは異なり低リン血症を特徴とする。XLHにおけるFGF23と心肥大との関連に関する報告は少ない。今回筆者らは、XLHのモデルマウスであるHypマウスの心臓の表現型を解析し報告した。

方法

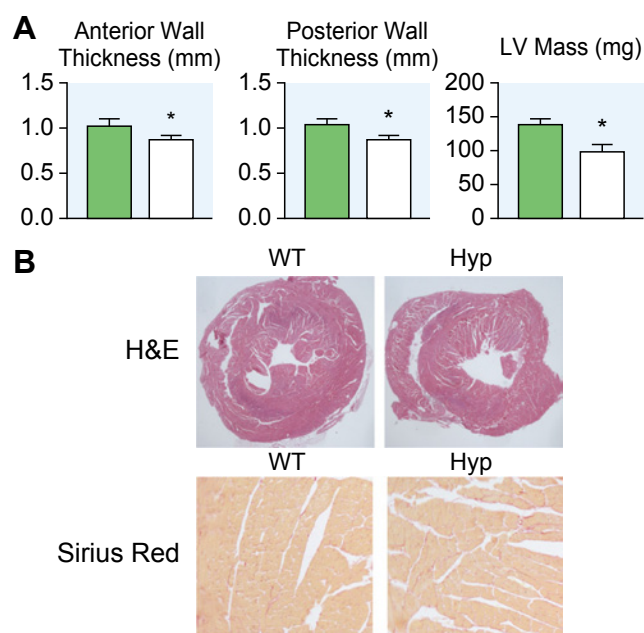
C57BL/6Jをバックグラウンドとした雄の30週齢のHypマウス、および野生型マウスを用い、心臓超音波検査、心筋組織の病理学的検討、心筋におけるmRNA発現解析を行った。また、筋芽細胞様細胞株であるC2C12を用いて*in vitro*の検討も施行した。

結果

心臓超音波検査では、Hypマウスの心臓の前壁厚、後壁厚、左室心筋重量は野生型マウスに比して有意に低値であった(図)。また心筋組織の病理学的検討においても、Hypマウスにおいて心肥大の所見は認められなかった(図)。心肥大マーカーのmRNA発現は、Hypマウスと野生型マウスで違いはなかった。しかし、Hypマウスの左室心筋において、NFATの標的遺伝子である*Nfatc1*および*Rcan1*の発現が亢進していた。そこで、心肥大の惹起におけるリンの関与を調べるために、筋芽細胞様細胞株であるC1C12を用いた検討を追加した。その結果、リン負荷により心肥大マーカーのmRNA発現が亢進した。したがって、高リン血症の存在がLVHを惹起している可能性が示唆された。

結語

CKDのような高リン血症下では、高FGF23血症と左室肥大との関連が認められる。一方今回の結果は、低リ



【図】 Hypマウスおよび野生型マウスの心臓の評価
A: 経胸壁心臓超音波検査による心臓前壁厚、後壁厚、左室心筋重量
B: 心臓のHE染色およびシリウスレッド染色による病理学的評価

ン血症下においては高FGF23血症は心肥大を惹起しないことを示している。

コメント

近年、CKDにおいて惹起される高FGF23血症がCKD患者の高死亡率や心肥大と関連することが報告されている。心肥大については、FGF23が心筋細胞のFGF受容体4に α -Klotho非依存的に作用し、カルシニューリン/NFAT経路を活性化することで心肥大を惹起するという研究成果が報告された。一方、生涯高FGF23血症を呈するXLH患者において、心肥大の所見は認められないことを我々は過去に報告している。今回の報告からも、FGF23は直接心肥大を惹起していない可能性が示唆される。CKDとXLHにおける心臓の表現型の違いについて、本検討では両者の血清リン濃度の違いに着目している。しかし、リンが心肥大の惹起に関与しているかどうかについては今後更なる検討が必要である。

徳島大学先端酵素学研究所 糖尿病臨床・研究開発センター 高士 祐一

アメリカ共和党トランプ大統領の政権運営の可否を問う中間選挙の結果が出そろった。人事や外交を扱う上院では、全100議席のうち共和党が改選前より2つ議席数を伸ばして52人、民主党は2つ議席を失って47人となり、共和党がかりうじて過半数を超えた。残りの1議席は、11月27日にミシシッピ州で行われた選挙で、共和党の女性候補シンディ・ハイド・スミス氏が民主党のアフリカ系アメリカ人男性候補マイク・イスパイ氏を僅差で破って獲得した。したがって上院は共和党が53議席、民主党が47議席となった。

一方トランプ大統領の弾劾や、メキシコ国境の壁建設、医療保険制度、いわゆるオバマケアの撤廃などに関わる下院では、民主党が38議席増やして233議席となり、共和党の200議席を上回って過半数を得た。したがって、今後トランプ大統領は下院では法案や予算案が通りにくくなるため、大統領権限で実行しやすい外交や通商政策により力を入れると予測され、アメリカと世界の政治経済がますます混迷するおそれがある。

しかしながらそれよりも懸念されることは、中間選挙が終了した時点からトランプ大統領は2020年の大統領選で再選されることしか頭になく、選挙戦を有利に進めるためなら世界やアメリカの政治経済がどうなろうと「Who cares!」の姿勢と行動をとる可能性が極めて高い、つまり「Me first」となることである。多くのアメリカ人は2020年からさらにもう4年間トランプ大統領の気まぐれに翻弄、分断されるのはごめんであり、2020年の大統領選では民主党に勝利して欲しいと願っている。しかし問題は中

間選挙が終わった現時点で、2008年に彗星のごとく現れたオバマのように、共和党現職のトランプ大統領に選挙で打ち勝つことができる強力な民主党大統領候補がまだアメリカ国民の前に登場していないことである。2016年にトランプアメリカ合衆国大統領が誕生した直後のU.S.A. Hotlineで2020年の民主党大統領候補者について述べたが(BJRU 63巻「2020年は誰に?」参照)、その時に挙げた候補者とはほとんど変わり映えない。相変わらず前副大統領のジョー・バイデンが第一候補であり、そのあとに前回ヒラリー・クリントンに敗れたバーニー・サンダース(バーモント州)、また女性上院議員としてエリザベス・ウォーレン(マサチューセッツ州)、カーステン・ギリブランド(ニューヨーク州)、そしてカーマラ・ハリス(カリフォルニア州)などが挙げられているが、いずれもトランプ大統領を打ち負かすような実力と人気を備えていない。また噂ではヒラリー・クリントンが再出馬するとも言われているが、女性に人気が無いので2016年の二の舞になるだろうと囁かれている。

ただ、もしも出馬したらトランプに圧勝するのではと言われている大穴候補者として、オバマ前大統領夫人のミシェル・オバマが挙げられている。本人は今のところ大統領選には全く興味がないように振る舞っているが、トランプ大統領の無責任な発言でオバマ前大統領の出自に根も葉もない疑惑が生まれたり、自分の娘たちを危険な状態にさらしたりしたことなどからトランプ大統領に対して強い怒りを覚えているようである。さらに彼女が民主党から大統領候補者として選挙にできれば、女性、若者、アフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系、アジア系などから広く支持が得られる可能性があると言われている。

また今回の中間選挙で、テキサス州の共和党現職上院議員の大物で、2016年の共和党大統領候補者としてトランプと争ったテッド・クルーズと大接戦を演じ、トランプ大統領をわざわざテキサスにまでテッド・クルーズの応援演説に引っ張り出した民主党のベト・オルーク(図1)も候補者として挙がってきている。オルークは今回下院から上院に鞍替えを試み、残念ながらわずかの票差で敗れはしたが、オバマ前大統領を凌ぐ演説上手であり、政治力、リーダーシップにも優れ、またその集金力も高く評価されている。彼が民主党候補として大統領予備選に出ることを望む



"Beto Rally at the Pan American Neighborhood Park, Austin, TX" by crockodile is licensed under CC BY 2.0

図1. ベト・オルーク



図2. ジョー・ケネディ三世

声は高まりつつある。

さらにアメリカがあこがれる名門ケネディ家のホープであり、若干38歳、新進気鋭のマサチューセッツ州民主党下院議員ジョー・ケネディ三世(図2)の人氣がここに来てじわじわと上がり始めている。彼は1968年に暗殺されたロバート・ケネディ上院

議員の孫で、スタンフォード大学とハーバード大学法科大学院を卒業した超エリートである。2012年から下院議員としての実績を積み、近いうちに上院に鞍替えすると見られている。まだ若すぎるとの声もあるが、大叔父のジョン・F・ケネディのように2020年に民主党大統領候補としてその名前が挙がってくるかもしれない。

トランプ大統領の出現により世界の状況は大きく変化した。好ましい変化とは言い難いが、アメリカにはその考え方、政策、行動を後押しする白人岩盤支持層が根強く存在する。中間選挙ではトランプ大統領の政権運営に対してどちらともいえない評価が下されたが、2020年の大統領選挙ではアメリカがどこに向かうかが明瞭となる。その意味でも民主党から強力な大統領候補者が早く登場しなければならない。

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.67 : PDF magazine
2018 年 12 月 14 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-bjru009

本文目次