

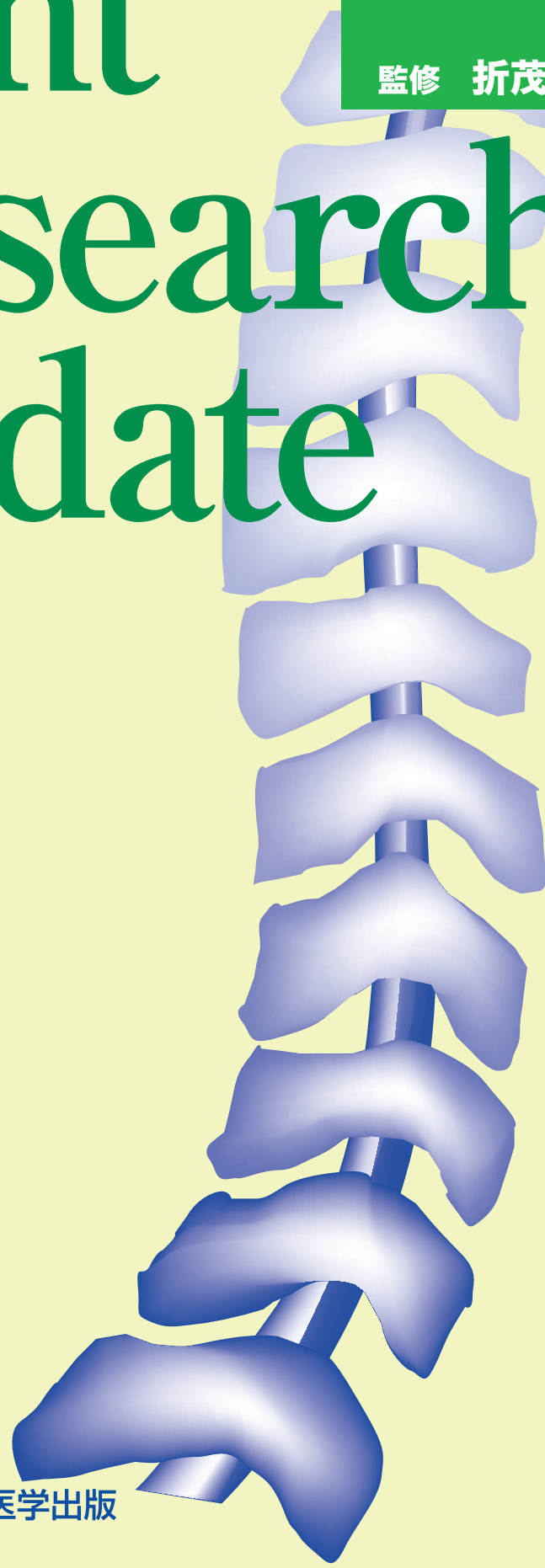
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 68
April
2019

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8月～12月）に登録された論文の中より、骨代謝およびリウマチ領域研究の注目すべき論文を選択し、その要旨をご紹介します。

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

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

また、掲載薬剤の一部には、本邦未承認薬が含まれている場合があります。

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

本文目次

本号では、臨床的研究19報と基礎的研究11報が取り上げられました。

臨床的研究の病因・病態では、高齢男性の独立した骨折危険因子としての身体能力と筋力、褐色細胞腫患者における骨格筋量低下、月経生殖因子と椎体骨折リスク、末期腎疾患におけるビタミンK不足と低骨密度および骨折リスク上昇、加齢に伴う皮質骨多孔性発生メカニズム、免疫チェックポイント阻害薬による副甲状腺機能低下症、X染色体優性低リン血症性クル病における頭蓋骨縫合早期癒合症とキアリ1型奇形の高頻度合併に関する報告が取り上げられています。治療については、スタチン治療に伴う良好な皮質骨特性、天然型ビタミンD補充と癌および心血管疾患、ビスホスホネート製剤の妊娠および新生児に及ぼす影響、高齢骨量減少女性に対するゾレドロン酸の骨折予防効果、デノスマブ治療中の骨折が続発性骨折に及ぼす影響、アバロパラチドとテリパラチドの有効性比較、テリパラチドの周期的投与と持続投与の比較、リウマチの臨床では、早期関節リウマチ患者における自己抗体の有無とメトトレキサート反応性、エタネルセプトの先発品からバイオシミラーへの変更、バリシチニブの減量試験、関節リウマチおよび乾癬性関節炎におけるIL17Aの関与、関節リウマチの発症前段階におけるB細胞療法の効果、が取り上げられました。

基礎的研究では、ヒト骨格系幹細胞の同定、Wnt1の供給細胞と作用、外骨膜幹細胞の発見、SF-デフェロキサミンによる血管新生誘発と骨量減少抑制、マクロファージによる骨折治癒促進、BMPシグナルにより誘導される糖代謝と骨格形成、破骨細胞分化とmicroRNA-182、破骨細胞による知覚神経増生と疼痛誘発、RANKL逆シグナル、 β 1-アドレナリン作動性シグナルと骨代謝、細菌叢の構成異常とTH17細胞による歯周炎、が取り上げられました。

多彩で興味深い論文が多数紹介されており、読み応えのある内容となっています。

2019年4月

CONTENTS

各ページに
リンクしています
(表題をクリック)

I. 臨床的研究

A. 病因・病態

- FRAX, 転倒, 面積骨密度とは独立した骨折リスク予測因子としての身体能力と筋力の評価: 男性骨粗鬆症性骨折研究 (MrOS) ————— 1
- 褐色細胞腫患者における骨格筋量の変化 ————— 3
- 月経・生殖因子と椎体骨折の関連: 日本人女性の大規模疫学調査より ——— 4
- ビタミンK不足状態は末期腎疾患における低骨密度と骨折リスク上昇に関連する ————— 6
- 女性の加齢に伴う皮質骨多孔性を理解する: オステオン内孔におけるリモデリングの重要性 ————— 8
- 免疫チェックポイント阻害薬による副甲状腺機能低下症にはカルシウム感知受容体活性化型自己抗体が関連する ————— 9
- X染色体優性低リン血症性くる病 (XLHR) 患児に高頻度に見られる頭蓋骨縫合早期癒合症とキアリ1型奇形 ————— 11

B. 治療

- 高齢者女性における皮質骨微細構造とスタチン治療の関連 ————— 13
- 天然型ビタミンDの補充による癌および心血管疾患の予防効果 ————— 15
- ビスホスホネート (BP) 製剤が妊娠と新生児に及ぼす影響: ケースコントロール研究 ————— 16
- 高齢骨量減少女性に対するゾレドロネートの骨折予防効果 ————— 18
- 続発性骨折リスクはデノスマブ治療群で減少する: FREEDOM 試験および延長試験の統合解析の結果より ————— 19
- プラセボあるいはテリパラチド治療患者に比較して, 骨密度反応率はアバロパラチド治療患者で優れている: ACTIVE phase 3 trialからの結果 ——— 20
- アレンドロネート投与群と非投与群におけるテリパラチドの周期的投与と持続投与の比較 ————— 22

C. リウマチの臨床

- 自己免疫の有無は早期関節リウマチ患者における第一選択薬のメトトレキサートの早期反応性に影響しない ————— 23
- 切り換えるかどうか: 先発品からバイオシミラーのエタネルセプトへの強制的な切り換えに関する全国的なガイドラインの結果. DANBIO登録からの炎症性関節炎患者2,061例における1年間の治療結果 ————— 24
- 持続的に疾患管理が達成できている関節リウマチ患者におけるバリシチニブの減量: 前向き研究の結果 ————— 25
- 薬物動態反応解析により, 関節リウマチや乾癬性関節炎においてインターロイキン17AがABT-122の有効性に寄与しているという証拠は示さず — 27
- 関節リウマチの発症前段階におけるB細胞療法の効果: PRAIRI 試験 ——— 28

II. 基礎的研究

A. 骨芽細胞と骨・軟骨形成, 骨基質蛋白

- ヒト骨格系幹細胞の同定 ————— 29
- Wnt1はLrp5非依存的に骨形成を促すWntリガンドである ————— 32
- 膜性骨化を担う外骨膜幹細胞の発見 ————— 34
- SF-デフェロキサミンは骨集積性を持つ血管新生誘発剤であり, エストロゲン欠乏マウスの骨量減少を抑制する ————— 36
- マクロファージはLRP1などの分泌因子によって骨折治癒を促進する ——— 38
- BMPシグナルにより誘導される糖代謝はマウス骨格形成に必須である ——— 40

B. 破骨細胞と骨吸収

- MicroRNA-182の抑制による骨保護作用 ————— 42
- 軟骨近傍の骨に存在する破骨細胞は知覚神経増生と変形性関節症性疼痛を誘導する ————— 43

C. ホルモンとサイトカイン

- RANKL逆シグナルによる骨吸収と骨形成のカップリング ————— 45
- 交感神経の β_1 アドレナリン作動性シグナルはヒトの骨代謝調節に寄与する ————— 47
- マウスとヒトにおける細菌叢の構成異常は T_H17 細胞による歯周炎を引き起こす ————— 49

U.S.A. Hotline メジャーリーガーの年金 ————— 51

FRAX, 転倒, 面積骨密度とは独立した骨折リスク予測因子としての身体能力と筋力の評価：男性骨粗鬆症性骨折研究 (MrOS)

Measures of physical performance and muscle strength as predictors of fracture risk independent of FRAX, falls, and aBMD: A meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study

Harvey NC, Odén A, Orwoll E, Lapidus J, Kwok T, Karlsson MK, Rosengren BE, Ribom E, Cooper C, Cawthon PM, Kanis JA, Ohlsson C, Mellström D, Johansson H, and McCloskey E

Journal of Bone and Mineral Research 33 : 2150-2157, 2018

© 2018 The Authors.

はじめに

新規骨折リスクの予測において、骨折リスク評価ツールであるFRAXによる骨折確率や骨密度に加えて、身体能力と筋指標を評価することが有効かどうかは不明である。男性骨粗鬆症性骨折研究 (MrOS) において、身体能力と筋指標の評価が、FRAXによる骨折確率や骨密度とは独立して高齢男性の新規骨折を予測するかを明らかにすることを目的とした。

方法

MrOSにおける米国の男性5,660人 (平均73.5歳), スウェーデンの男性2,764人 (平均75.4歳), 香港の男性1,987人 (平均72.4歳) を平均8.7～10.9年にわたり調査した。骨折・転倒歴, 両親の大腿骨近位部骨折歴, 現在の喫煙, 薬剤投与, アルコール摂取, 関節リウマチや続発性骨粗鬆症の既往, 5回椅子立ち上がり時間, 歩行速度 (6m以上), 握力を調査し, 二重X線エネルギー吸収法により大腿骨近位部面積骨密度と四肢骨格筋量を算出した。

FRAXによる10年間の骨折確率 [主要骨粗鬆症性骨折 (MOF): 大腿骨近位部骨折, 臨床椎体骨折, 橈骨遠位端骨折, 上腕骨近位部骨折] を計算した。

ポアソン回帰分析により, 5回椅子立ち上がり時間, 歩行速度, 握力, 骨格筋量指数 [四肢骨格筋量 / (身長)²] と新規MOFの関連性を検討した。さらに年齢と観察期間で補正し, メタ解析を用いて各予測因子の1SD増加における新規骨折のハザード比 (HR) を算出した。

結果

年齢と観察期間で補正後, 5回椅子立ち上がり時間が長いほどMOFのリスクは高かった [HR 1.26, 95%信頼区間 (CI) 1.19～1.34]。一方, 歩行速度, 握力, 骨格筋量指数は高値であるほどMOFのリスクは低かった (各々 HR 0.85, 0.77, 0.85, 95%CI 0.79～0.90, 0.72～0.82, 0.80～0.90)。それらの関連性は転倒歴で補正後も有意であった (表)。骨格筋量指数とMOFの関連性はFRAXで補正後に低下し, 大腿骨近位部面積骨密度で補正後に

【表】各因子と新規骨折リスクの関係

Exposure (SD)	Adjustment	Any fx	Ost fx	MOF fx	Hip fx
Time 5 chair stands	Age, FU time	1.15 (1.10, 1.21)	1.19 (1.13, 1.25)	1.26 (1.19, 1.34)	1.36 (1.24, 1.49)
	+ prior falls	1.15 (1.09, 1.20)	1.18 (1.12, 1.24)	1.24 (1.17, 1.31)	1.34 (1.23, 1.47)
	or + FRAX wo aBMD	1.13 (1.07, 1.20)	1.17 (1.10, 1.24)	1.26 (1.17, 1.35)	1.31 (1.17, 1.46)
	or + FRAX with aBMD	1.12 (1.06, 1.19)	1.16 (1.09, 1.23)	1.24 (1.15, 1.34)	1.29 (1.15, 1.44)
	or + FN aBMD	1.16 (1.11, 1.21)	1.19 (1.13, 1.25)	1.26 (1.19, 1.34)	1.35 (1.23, 1.48)
Walking speed	Age, FU time	0.91 (0.86, 0.95)	0.88 (0.83, 0.93)	0.85 (0.79, 0.90)	0.70 (0.64, 0.77)
	+ prior falls	0.91 (0.87, 0.95)	0.88 (0.83, 0.93)	0.85 (0.80, 0.90)	0.71 (0.65, 0.79)
	or + FRAX wo aBMD	0.88 (0.83, 0.93)	0.85 (0.80, 0.91)	0.82 (0.76, 0.88)	0.70 (0.62, 0.78)
	or + FRAX with aBMD	0.89 (0.84, 0.95)	0.85 (0.80, 0.91)	0.83 (0.77, 0.90)	0.71 (0.63, 0.80)
	or + FN aBMD	0.90 (0.86, 0.94)	0.87 (0.83, 0.92)	0.84 (0.79, 0.89)	0.71 (0.65, 0.78)
Grip strength	Age, FU time	0.83 (0.79, 0.86)	0.79 (0.75, 0.83)	0.77 (0.72, 0.82)	0.72 (0.65, 0.79)
	+ prior falls	0.83 (0.79, 0.88)	0.79 (0.75, 0.84)	0.78 (0.73, 0.83)	0.72 (0.65, 0.80)
	or + FRAX wo aBMD	0.84 (0.79, 0.89)	0.81 (0.76, 0.87)	0.79 (0.73, 0.85)	0.74 (0.66, 0.84)
	or + FRAX with aBMD	0.85 (0.80, 0.90)	0.83 (0.77, 0.89)	0.81 (0.75, 0.87)	0.76 (0.68, 0.86)
	or + FN aBMD	0.86 (0.82, 0.90)	0.83 (0.78, 0.88)	0.82 (0.77, 0.87)	0.79 (0.71, 0.87)
ALM/Height ²	Age, FU time	0.89 (0.84, 0.93)	0.88 (0.83, 0.93)	0.85 (0.80, 0.90)	0.86 (0.78, 0.95)
	+ prior falls	0.88 (0.84, 0.93)	0.88 (0.83, 0.93)	0.86 (0.80, 0.91)	0.86 (0.78, 0.95)
	or + FRAX wo aBMD	0.93 (0.88, 0.99)	0.93 (0.87, 0.99)	0.89 (0.82, 0.96)	0.91 (0.81, 1.02)
	or + FRAX with aBMD	0.95 (0.90, 1.01)	0.95 (0.89, 1.01)	0.92 (0.85, 0.99)	0.95 (0.85, 1.07)
	or + FN aBMD	1.01 (0.96, 1.06)	1.02 (0.96, 1.08)	1.02 (0.96, 1.10)	1.12 (1.01, 1.23)

年齢, 観察期間, 転倒, FRAX, 大腿骨近位部面積骨密度で補正した, 予測因子の1SD増加における骨折のハザード比 (HR)。

Keywords 身体能力, 骨折リスク, 筋, 高齢男性, FRAX

[本文目次](#)

有意差が消失した(表)。一方, 5回椅子立ち上がり時間, 歩行速度, 握力とMOFの関連性は, FRAXや大腿骨近位部面積骨密度で補正後も有意であった(表)。

■結論

身体能力と筋力の評価はFRAXによる骨折確率や骨密度とは独立した新規骨折の予測因子であった。筋量による新規骨折の予測については今後さらなる検討が必要であるが, 高齢男性の骨折リスクの評価において身体能力や筋力を考慮することは有用であることが明らかとなった。

■コメント■

本検討より, 骨折リスクの予測には筋量よりも筋力の評価が重要であることが明らかとなった。身体能力と筋力が, FRAXによる骨折確率や骨密度とは独立して骨折リスクに関連したことから, FRAXや骨密度に加えて身体能力や筋力を評価することにより, 骨折リスクを予測しやすく, 骨折リスクの高い患者を抽出できると考えられる。また, 骨折予防のためには, FRAXや骨密度のみでなく身体能力や筋力に対するアプローチが重要と思われる。近年筋と骨組織の相互関連である筋骨連関が注目されており, 今後大規模縦断研究による因果関係や性差の有無等に関する検討が待たれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 田中 賢一郎

褐色細胞腫患者における骨格筋量の変化

Change of skeletal muscle mass in patients with pheochromocytoma

Lee SH, Kwak MK, Ahn SH, Kim H, Cho YY, Suh S, Song K-H, Koh J-M, Kim JH, and Kim B-J

Journal of Bone and Mineral Metabolism. First Online : September 20, 2018.

doi: 10.1007/s00774-018-0959-3

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

背景と目的

褐色細胞腫によるカテコラミン過剰状態が骨格筋量を含む体組成に与える影響については明らかにされていない。本検討では褐色細胞腫患者においてカテコラミン代謝物の体組成に与える影響について検討した。

対象と方法

韓国の2つのコホートから抽出された褐色細胞腫16例、非機能性副腎偶発腫224例を対象とした。生活習慣や運動習慣についての問診、生体インピーダンス法を用いた体組成指標、尿中メタネフリン、尿中ノルメタネフリンなどの生化学指標が収集された。体組成指標について2群間で比較し、骨格筋量低下に関連する因子を解析した。

結果

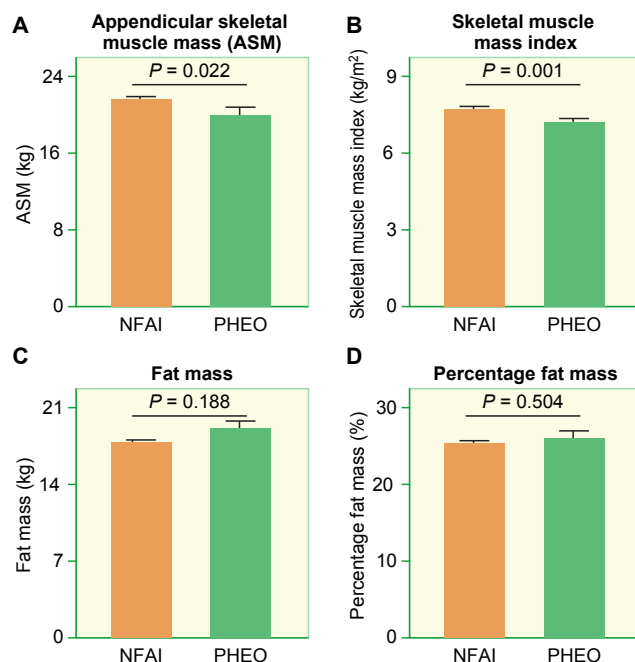
全例を対象とした検討で、尿中メタネフリン値 ($\beta = -0.171$, $P = 0.006$) および尿中ノルメタネフリン値 ($\beta = -0.249$, $P < 0.001$) は、交絡因子で調整後も骨格筋量と有意な負の相関を認めたが、体脂肪量および体脂肪率との関連は認めなかった。褐色細胞腫患者は非機能性副腎偶発腫患者と比較して、四肢筋量は7.7% ($P = 0.022$)、骨格筋量指数 (SMI) は6.6% ($P = 0.001$) と、それぞれ有意に低値であった。一方で、体脂肪量および体脂肪率は2群間で差を認めなかった。褐色細胞腫の低骨格筋量に対するオッズ比は10.33 (95%CI, 2.65~40.22) であった。

結論

本検討により褐色細胞腫患者における骨格筋量低下が示され、カテコラミン過剰が骨格筋代謝において負に影響することが示唆された。

コメント

平均寿命延伸に伴い健康寿命への関心が高まっている。筋量や筋力の低下から診断されるサルコペニアは、健康寿命延伸を妨げる因子として注目されている。これまでの基礎的な検討では、 β アドレナリン受容体の短期刺激は筋細胞増殖に促進的に働くと考えられる一方、慢性刺激については影響がない、あるいは負の影響があると報告されていた。今回の検討で褐色細胞腫は非機能性副腎



【図】 非機能性副腎偶発腫(NFAI)群と褐色細胞腫(PHEO)群におけるA 四肢筋肉量(ASM), B 骨格筋指数(SMI), C 脂肪量, D 体脂肪率の比較
年齢, 性別, BMI, 定期的な屋外での運動などで調整

【表】 (1)尿中メタネフリン・ノルメタネフリン値, (2)褐色細胞腫の存在のそれぞれにおける, SMI低値のオッズ比(ロジスティック回帰分析)

Variable	OR	95% CI	P
Log-unit increment in UM or UNM levels			
UM level	8.95	2.19–38.46	0.002
UNM level	4.04	1.79–9.14	0.001
PHEO	10.33	2.65–40.22	0.001

SMI低値の定義: 男性 SMI < 6.75kg/m², 女性 SMI < 5.07kg/m²

ロジスティック回帰分析の調整因子は年齢, 性別, BMI, 定期的な屋外での運動

偶発腫と比較して骨格筋量やSMIが有意に低値であり、褐色細胞腫の罹患によりサルコペニアが惹起される可能性が示唆された。一方で筋力についての検討はなされておらず、今後はサルコペニア診断基準に含まれる歩行速度や握力を含めた検討が望まれる。さらに、褐色細胞腫の治療後に骨格筋量が回復するか否かを含めた縦断的な検討が待たれる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和

Keywords 褐色細胞腫, カテコラミン, 骨格筋, サルコペニア

[本文目次](#)

月経・生殖因子と椎体骨折の関連：日本人女性の大規模疫学調査より

Menstrual and reproductive factors and risk of vertebral fractures in Japanese women: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study

Shimizu Y, Sawada N, Nakamura K, Watanabe Y, Kitamura K, Iwasaki M, and Tsugane S

Osteoporosis International 29 : 2791-2801, 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

■背景と目的

月経・生殖因子とその後の人生における椎体骨折の関連を調査した。

■方法と結果

多目的コホート研究 JPHC Study (Japan Public Health Center-based prospective Study) で10年追跡調査できた40～69歳の女性、43,652名を対象とした。月経生殖に関わる調査項目は、初経・閉経年齢、月経の規則性と周期、自然閉経か手術による閉経か、閉経後の

年数、生殖可能な年数、出産歴、初産年齢、出産回数、授乳、女性ホルモンの使用を調べた。既知の骨折リスクに加え、月経生殖因子を加えたロジスティック回帰分析を行い、椎体骨折のオッズ比と95%信頼区間を求めた。

10年間で250名の女性が椎体骨折を発症した。椎体骨折リスクとして、初経が16歳以上（13歳以下と比較）（オッズ比 2.08 [95%信頼区間 1.24～3.48]）、月経不整（1.42 [1.01～2.00]）が有意にオッズ比が増加した。長い生殖可能年数（0.96 [0.92～0.99]）はオッズ比を減少

【表】全女性において、椎体骨折に対する月経生殖因子の寄与度、オッズ比と95%信頼区間

	N	Case n	Age- and area-adjusted		Multivariable adjusted (model I)		Multivariable adjusted (model II)	
			OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Age at menarche (years)								
≤ 13	11,598	31	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
14–15	19,195	99	1.52	1.01–2.31	1.40	0.91–2.15	1.50	0.93–2.44
≥ 16	11,631	113	1.93	1.24–3.00	1.76	1.12–2.78	2.08	1.24–3.48
			P for trend = 0.004		P for trend = 0.014		P for trend = 0.004	
Menstrual regularity								
Regular	31,579	159	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
Irregular	7707	58	1.58	1.16–2.15	1.40	1.01–1.96	1.42	1.01–2.00
Menstrual cycle length (days)								
≤ 26	5469	21	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
27–29	15,641	77	1.11	0.68–1.81	1.10	0.66–1.85	1.12	0.67–1.89
≥ 30	8554	49	1.13	0.67–1.92	1.10	0.63–1.91	0.90	0.50–1.62
			P for trend = 0.69		P for trend = 0.80		P for trend = 0.59	
Menopausal status at baseline								
Premenopausal	18,015	39	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
Natural menopause	20,501	170	1.36	0.85–2.18	1.17	0.71–1.92	1.17	0.68–2.01
Surgical menopause	3656	24	1.43	0.81–2.54	1.31	0.72–2.39	1.39	0.73–2.64
Unknown	1480	17	1.79	0.91–3.50	1.88	0.93–3.80	1.82	0.77–4.34
			P for trend = 0.10		P for trend = 0.063		P for trend = 0.13	
Parity								
Nulliparous	2616	15	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
Parous	38,146	215	1.08	0.63–1.82	1.07	0.61–1.89	1.08	0.57–2.06
Breastfeeding								
Never	4701	23	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
Ever	32,966	189	0.88	0.56–1.36	0.82	0.52–1.29	0.77	0.48–1.24
Age at first birth (years)								
≤ 22	8558	69	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
23–25	15,357	71	0.65	0.46–0.91	0.67	0.46–0.96	0.76	0.51–1.13
≥ 26	13,495	70	0.73	0.51–1.03	0.74	0.51–1.07	0.85	0.56–1.29
			P for trend = 0.091		P for trend = 0.14		P for trend = 0.50	
Number of births								
1	2849	17	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
2	14,431	59	0.80	0.46–1.37	0.80	0.46–1.40	0.81	0.42–1.54
3	11,695	65	0.99	0.58–1.71	0.84	0.48–1.49	0.97	0.51–1.85
≥ 4	9169	74	1.01	0.58–1.77	0.89	0.49–1.60	0.87	0.44–1.73
			P for trend = 0.45		P for trend = 1.00		P for trend = 0.96	
Female hormone use								
Never	35,460	199	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)	1.00	(Reference)
Ever	5231	32	1.39	0.94–2.06	1.56	1.04–2.32	1.55	1.01–2.38

Keywords エストロゲン、椎体骨折、月経生殖因子

[本文目次](#)

させた。初経15歳以上、かつ月経が不整だとオッズ比は増え(全女性 2.37 [1.51 ~ 3.73], 閉経後女性 2.25 [1.35 ~ 3.76]), この2因子は閉経後女性で有意な相互作用があった。

■結論

月経生殖因子は、生殖ホルモンの攪乱を通して骨代謝に影響し、その後の人生の椎体骨折リスクに影響を与える可能性がある。

■コメント■

多目的に使用する事を前提とした前向き疫学調査の大規模データをもとに、発症率の低い骨折のリスク因子について、遠い過去の月経生殖因子に求めた貴重な研究結果である。多変量解析の95%信頼区間が広いのは、骨折イベントの発生率の低さに起因するものと思われ、複数のモデルを多変量解析に適応し、解析結果の妥当性を担保している。

骨折発生が急増する年代まで長期フォローした研究結果が今後出てくると、より多くの因子が拾えるのではないかと推測する。骨折のリスクに合わせた、テーラーメイド医療の判断材料となるだろう。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 岡田 寛之

ビタミンK不足状態は末期腎疾患における低骨密度と骨折リスク上昇に関連する

Poor vitamin K status is associated with low bone mineral density and increased fracture risk in end-stage renal disease

Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent M, Bammens B, Naesens M, Sprangers B, Pottel H, Cavalier E, and Kuypers D

Journal of Bone and Mineral Research 34 : 262-269, 2019

© 2018 American Society for Bone and Mineral Research.

概要

慢性腎臓病と骨粗鬆症は老年人口に関わる主要な健康問題である。末期腎疾患の患者の多くがビタミンK不足状態にある。ビタミンK不足状態では骨の健康が損なわれること、また、その原因となる経路として炎症の上昇が関与していることが、先行的データによって示唆されている。

本研究では、新規腎移植レシピエントについて、骨の

健康の様々な側面を調査した前向き観察コホート研究で収集されたデータを用いて、ビタミンK、炎症、骨密度、新規臨床骨折の関連性を調査するための附随研究を実施した。腎移植直前の468患者から採取した血液検体について、ミネラル代謝パラメーター（biointact PTH, FGF23, sclerostin, calcidiol, calcitriol）、炎症パラメーター（CRP, IL-6）、osteoprotegerin、骨代謝マーカー（P1NP, BsAP, TRAP5B）、脱リン酸化-非カルボキシル

【表】 dp-ucMGP値に基づき三分位で分類した患者背景、臨床的変数、検査値、面積骨密度

	All (n = 468) ^a	Low Tertile 1 dp-ucMGP 300–862 (n = 155)	Mid Tertile 2 dp-ucMGP 864–1447 (n = 154)	High Tertile 3 dp-ucMGP 1465–10717 (n = 159)	ANOVA or χ^2
Demographics and relevant clinical variables					
Age (years)	54.7 ± 12.7	51.6 ± 14.4	54.7 ± 11.9	57.6 ± 11.0	0.002
Weight (kg)	71.9 ± 15.0 (n = 449)	69.1 ± 14.2	74.0 ± 15.8	72.8 ± 14.5	0.02
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 4.4 (n = 336)	23.9 ± 4.0	25.3 ± 4.5	25.4 ± 4.4	0.005
CVD (%)	40.0	32.5	30.5	56.0	<0.0001
DM (%)	18.8	12.3	18.2	25.8	0.01
Prevalent fracture (%)	5.8	5.2	3.3	8.2	0.2
Incident fracture (%)	7.1	4.6	6.5	10.1	0.2
Dialysis vintage (months)	31.8 [17.4–49.6]	31.5 [15.1–47.7]	25.3 [17.0–49.0]	37.1 [21.5–51.7]	0.02
Vitamin K antagonist (%)	4.8	5.3	1.3	7.6	0.03
Laboratory parameters of mineral metabolism, bone turnover, and inflammation					
Creatinine (mg/dL)	7.87 ± 2.87 (n = 465)	7.19 ± 2.79	8.30 ± 3.02	8.20 ± 2.70	0.004
Triglycerides (mg/dL)	185 ± 149 (n = 461)	185 ± 166	189 ± 121	182 ± 156	0.4
Total cholesterol (mg/dL)	172 ± 41 (n = 462)	179 ± 44	172 ± 39	167 ± 82	0.06
Phosphate (mg/dL)	4.4 ± 1.4 (n = 460)	4.3 ± 1.5	4.7 ± 1.5	4.4 ± 1.4	0.03
Calcium (mg/dL)	9.2 ± 0.8 (n = 462)	9.3 ± 0.7	9.1 ± 0.7	9.2 ± 0.8	0.3
Magnesium (mg/dL)	2.3 ± 0.4 (n = 434)	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.3
Bicarbonate (mmol/L)	25.2 ± 3.1 (n = 460)	25.9 ± 3.2	24.7 ± 3.1	25.1 ± 3.0	0.02
biPTH (ng/L)	131.6 [73.3–236.6] (n = 459)	122.6 [68.1–230.5]	144.1 [85.1–250.8]	121.5 [73.3–219.6]	0.5
25(OH)D ₃ (µg/L)	36.5 [24.6–48.9] (n = 461)	35.7 [24.6–48.9]	35.4 [22.5–45.4]	38.6 [25.4–50.8]	0.2
1.25(OH) ₂ D ₃ (ng/L)	27.2 [18.9–37.7] (n = 432)	28.0 [19.2–37.6]	25.9 [17.0–34.1]	26.7 [19.7–38.8]	0.3
dp-ucMGP (nmol/L)	1149.8 [747.9–1738.4]	619.8 [438.2–745.0]	1144.8 [1006.3–1292.5]	2148.1 [1714.0–3076.4]	<0.0001
FGF23 (ng/L)	1984.8 [604.7–7419.7] (n = 465)	1527.2 [400.7–6349.0]	2652.7 [687.1–8729.7]	1920.9 [680.9–8423.1]	0.1
Sclerostin (ng/L)	1.854 [1.310–2.638] (n = 467)	1.743 [1.172–2.444]	1.872 [1.342–2.586]	2.012 [1.500–2.908]	0.004
OPG (pmol/L)	10.0 [7.27–13.6] (n = 467)	8.65 [6.69–12.37]	10.13 [7.25–13.16]	11.09 [7.98–15.26]	0.0002
sRANKL (pmol/L)	0.092 [0.063–0.163] (n = 467)	0.087 [0.0653–0.160]	0.093 [0.063–0.158]	0.096 [0.063–0.172]	0.3
Total alkaline phosphatase (U/L)	0.79 [0.60–1.07] (n = 452)	0.76 [0.63–1.03]	0.76 [0.56–1.00]	0.83 [0.63–1.13]	0.1
BsAP (ng/mL)	21.8 [15.0–33.8] (n = 467)	22.4 [15.6–33.8]	20.9 [14.4–32.7]	22.8 [15.6–35.5]	0.3
P1NP (µg/L)	83.3 [52.9–134.1] (n = 467)	83.4 [51.9–149.7]	83.8 [54.0–124.1]	79.6 [49.7–134.1]	0.8
Trap5B (U/L)	5.4 [3.8–7.5] (n = 467)	5.4 [3.7–7.1]	5.6 [3.8–7.5]	5.5 [3.9–7.5]	1.0
C-reactive protein (mg/L)	7.3 ± 10.9 (n = 461)	4.1 ± 5.3	5.8 ± 8.3	11.8 ± 14.8	<0.0001
IL-6 (pg/mL)	1.37 [0.67–2.42] (n = 467)	1.05 [0.48–2.17]	1.39 [0.82–2.20]	1.69 [0.78–3.15]	0.001
Bone mineral density					
LS BMD (g/cm ²)	0.935 [0.828–1.056]	0.996 [0.856–1.037]	0.939 [0.833–1.062]	0.923 [0.814–1.061]	0.2
LS Z-score	–0.81 [–1.77 to 0.38]	–0.84 [–1.63 to 0.08]	–0.65 [–1.68 to 0.51]	–0.84 [–1.87–0.51]	0.5
LS T-score	–1.78 [–2.41 to –1.05]	–1.40 [–2.27 to –0.50]	–1.54 [–2.48 to –0.38]	–1.68 [–2.70 to –0.44]	0.3
LS nl/osteopenia/osteoporosis (%)	41.3/37.5/21.3	39.9/41.8/18.3	40.8/34.9/24.3	33.6/39.4/27.1	0.3
FN BMD (g/cm ²)	0.677 [0.592–0.764]	0.694 [0.610–0.763]	0.702 [0.621–0.791]	0.637 [0.557–0.725]	<0.0001
FN T-score	–1.53 [–2.47 to –0.46]	–1.62 [–2.29 to –1.10]	–1.65 [–2.23 to –0.85]	–2.15 [–2.69 to –1.36]	0.0002
FN Z-score	–0.94 [–1.50 to –0.21]	–0.99 [–1.5 to –0.37]	–0.70 [–1.28 to –0.07]	–1.13 [–1.68 to –0.46]	0.004
FN nl/osteopenia/osteoporosis (%)	30.1/56.2/13.7	21.1/59.2/19.7	29.6/56.6/13.8	16.9/51.3/31.8	0.001

表内の各値は、平均値±標準偏差、中央値[四分位範囲]、%のいずれかで示す。

BMI=body mass index; biPTH=biointact PTH; FGF23=fibroblast growth factor 23; OPG=osteoprotegerin; sRANKL=soluble receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; BsAP=bone-specific alkaline phosphatase; P1NP=procollagen type 1 N propeptide; TRAP5B=tartrate-resistant acid phosphatase 5b; IL-6=interleukin 6; LS=lumbar spine; nl=normal; FN=femoral neck.

a 特に指定しない限り n=468

Keywords

ビタミンK、末期腎疾患、骨密度、骨折リスク、マトリックス Gla タンパク質

本文目次

化マトリックスGlaタンパク質(dp-ucMGP)を評価した。

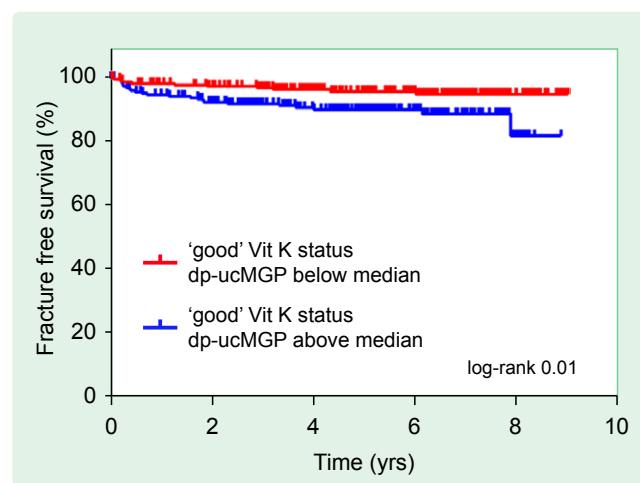
移植後14日以内に、腰椎および大腿骨頸部の面積骨密度(aBMD)を二重エネルギーX線吸収測定法により計測した。非常に多くの患者(90%)が、dp-ucMGP > 500nmol/Lと定義されるビタミンK不足状態にあることがわかった。dp-ucMGP高値は、炎症マーカー上昇およびaBMD低値と独立した関連がみられた。ビタミンK値と骨代謝マーカーの間に関連は見られなかった。追跡期間中央値5.1年の間、33患者が脆弱性骨折を罹患した。Cox比例ハザード解析では、中央値より高いdp-ucMGP値は新規骨折と関連し、年齢、性別、既存骨折、aBMDといった古典的な決定因子による調整後も独立した関連が見られた(HR 2.21; 95% CI, 1.00 to 4.91; $p < 0.05$)。

結論として、ビタミンK不足状態は、末期腎疾患の患者において炎症および低aBMDと関連し、新規腎移植レシピエントにおいて新規骨折のリスク上昇につながる。

■コメント■

本研究は、末期腎疾患患者におけるビタミンK不足状態が、骨密度低下と関連するばかりでなく、腎移植という修飾が加わるものの骨折リスク上昇と関連することを示した。ビタミンK依存性タンパク質は、主に血液凝固系における役割が有名であるが、近年マトリックスGlaタンパク質(MGP)の骨や心血管系における石灰化への関与が注目されつつある。本研究は、dp-ucMGP高値と炎症マーカー上昇との間の独立した関連性を示しており、今後、ビタミンKが骨や血管におけるカルシウム代謝を調節するメカニズムの包括的な理解が進むことが期待される。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 金 英寛



【図】 dp-ucMGP中央値をカットオフとしたビタミンKの状態に基づく無骨折率の時間推移

女性の加齢に伴う皮質骨多孔性を理解する：オステオン内孔におけるリモデリングの重要性

Understanding age-induced cortical porosity in women: Is a negative BMU balance in quiescent osteons a major contributor?

Andreasen CM, Delaisse J-M, van der Eerden BCJ, van Leeuwen JPTM, Ding M, and Andersen TL

Bone 117 : 70-82, 2018

© 2018 The Authors.

■背景と目的

皮質骨は、皮質内多細胞基本単位 (BMUs: basic multicellular units) ごとにリモデリングを受け、リモデリングが終わるとその終末像として、新たな骨吸収を伴わない静止したオステオンが観察される。オステオンを観察すると、BMUにおける骨吸収とそれに続く骨形成のバランスが分かる。本研究では、静止オステオンの内孔および周囲のパラメータが、種類、年齢によって変わるのか、そして加齢性の皮質骨多孔性に寄与するのか調べた。

■方法と結果

35名の女性 (16 ~ 78歳) で高度骨粗鬆のある腸骨皮質骨を採取した。静止オステオン 3,084 個には 75% に皮質骨内孔があり、その組織像を詳細に調べた。結果、オステオン周径、オステオン内孔の径、内孔周囲壁の厚みと孔の頻度と分布には多様性があるものの、年齢による変化は見られなかった。

次に組織像から静止オステオンを、既に存在していた内孔のリモデリングによるもの (type 2Q) と、新たな内孔によって生じたもの (type 1Q) の2群に分類した (図 AB)。(注釈：著者らは2017年JBMR誌に、皮質骨内孔での骨吸収が、皮質骨多孔性の主因であると発表した。その際、皮質骨内孔の分類を発表しており、本研究では静止オステオンに絞って検討している。)

type 2Q オステオンは、平均内孔径が大きく (2Q 群 40 ± 10 vs 1Q 群 $25 \pm 4 \mu\text{m}$; $p < 0.001$), $75 \mu\text{m}$ を超える内孔の頻度が多く (7.4 vs 1.3%; $p < 0.001$), オステオン径は広く (120 ± 21 vs $94 \pm 21 \mu\text{m}$; $p < 0.001$), 内孔周囲壁は厚く (40 ± 10 vs $35 \pm 9 \mu\text{m}$; $p < 0.05$), 皮質骨多孔性により寄与し (29 ± 18 vs 8 ± 8 ; $p < 0.001$), 頻度が高く (44 ± 10 vs 31 ± 11 ; $p < 0.001$), かつ type 2Q のオステオンは加齢とともに増えた。

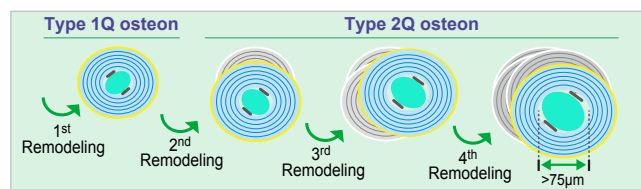
■結論

静止オステオンにおいても、現存する内孔周囲でリモデリングが加齢に伴い盛んに行われ、時にBMUバランスに悪影響をもたらす。しかし内孔の径、即ちBMUバランスについて、加齢性変化は示せなかった。

vs.	Type Q osteons	Type 1Q osteons	Type 2Q osteons	
	Age	Cortical Porosity	Age	Cortical Porosity
% of Po.N	—	↓	↓	↑
% of Po.Ar	—	↓	↓	↓
Po.Dm	—	↑	—	—
W.Th	—	↓	↓	—
On.Dm	—	—	↓	—

【図A】 著者らが提唱する静止オステオンの分類

On.Dm = オステオン周径, Po.Dm = 内孔径, W.Th = 内孔周囲壁厚。



vs.	Non-quiescent pores	
	Age	Cortical Porosity
% of Po.N (12-45%)	—	↑
% of Po.Ar (14-91%)	—	↑

vs.	Type 2Q osteons w. Po.Dm. >75µm	
	Age	Cortical Porosity
% of Po.N (0-10%)	—	↑
% of Po.Ar (0-4%)	—	↑

【図B】 皮質骨孔周囲のリモデリングとBMU (皮質内多細胞基本単位) 変化の模式図
BMUのバランスが負に傾き、現存する内孔周囲でリモデリングが起こるたびに、内径が拡大する。腸骨の皮質骨多孔性は、静止するオステオンではなく、静止していないオステオンのリモデリングの結果起こる。

従来の知見とは異なり、静止オステオンにおいても、骨吸収は伴わないもののリモデリングにより内孔が拡大しており、皮質骨多孔性の主因と考えられる。

■コメント

皮質骨多孔性について、組織学的形態からメカニズムに迫る研究を著者らは行なっている。2017年JBMRの報告では、皮質骨内孔の新たな分類を示し、加齢により内孔周囲の骨吸収が有意になり、内孔の拡大に繋がることを示した。本研究では、新たな骨吸収像を伴わない静止オステオン type Q について、考察を深めた。静止オステオンにおいても、リモデリングにより内孔が拡大することを、微細な観察に基づく種々のパラメータ計測により示した。

加齢により著者らの分類 type 2Q のオステオンが type 1Q に比べて割合が増えるものの、全体として加齢性の皮質骨多孔性には結びつかず調節されているメカニズムは不明である。骨細胞の関与も不明である。Limitation でも述べられている通り、閉経による影響は今回の研究では考慮されていない。従前の観念と異なるオステオンリモデリングについて、さらなる研究が待たれる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 岡田 寛之

Keywords オステオン, 皮質骨多孔性, リモデリングバランス

[本文目次](#)

免疫チェックポイント阻害薬による副甲状腺機能低下症にはカルシウム感知受容体活性化型自己抗体が関連する

Immune checkpoint inhibitor-induced hypoparathyroidism associated with calcium-sensing receptor-activating autoantibodies

Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH, and Trivedi N

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 104 : 550-556, 2019

© 2019 Endocrine Society

背景

いくつかの癌における生命予後は、ニボルマブのような免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) による治療によって改善が認められるものの、内分泌性自己免疫活性の亢進など、その使用に伴う有害な免疫イベントに対してさらなる注意が必要となりつつある。

目的

第一に、転移性肺小細胞癌に対し2年間のニボルマブ治療歴を有する患者を記述することである。患者は、重篤な低カルシウム血症と副甲状腺機能低下症の兆候・症状を呈する2〜3ヵ月前からニボルマブによる治療を受けていた。第二に、カルシウム感知受容体 (CaSR) に対する体液性・細胞性の免疫応答が自己免疫性の副甲状腺機能低下症患者において報告されているため、CaSRに対する活性化型自己抗体の存在を含め、患者の低カルシウム血症の病因を検討することである。

対象患者

61歳の女性が持続する悪心・嘔吐、上腹部痛、便秘、全身の無力感のため入院した。検査成績は、血清総カルシウム、イオン化カルシウム、副甲状腺ホルモン (PTH) の低値を示した。患者は、CaSR 活性化型自己抗体に対する検査陽性判定ののち、自己免疫性の副甲状腺機能低下症による重篤な低カルシウム血症と診断された。

治療介入

グルコン酸カルシウムを経静脈的に投与し、その後炭酸カルシウムとカルシトリオールを経口投与に切り替えた。これにより血清カルシウムは正常化した。

結果

入院中および初期の外来フォローアップの間、十分なマグネシウム補充にもかかわらず血清PTHは低値を維持した。

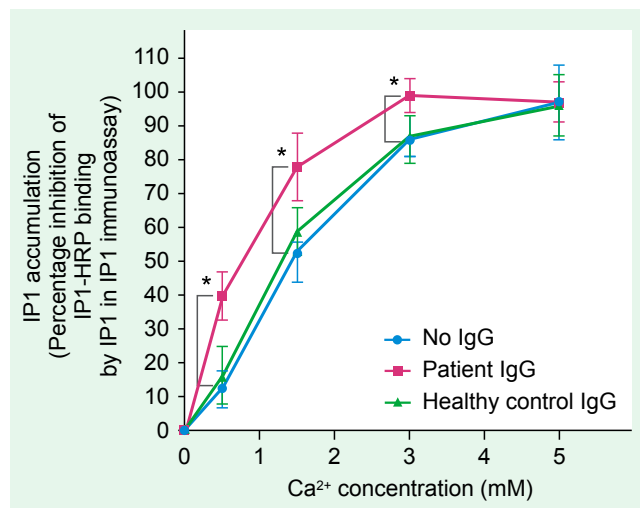
結論

本症例は、ICIにより誘発される自己免疫性の副甲状腺機能低下症を示している。現在ICIは多くの癌治療に用いられるため、臨床医は、その使用に伴う低カルシウム血症の潜在的リスクに注意する必要がある。

【表】入院時検査成績

Test	Results	Normal Range
Calcium, mg/dL	5.8 (low)	8.3–10
Albumin, g/dL	4.2 (normal)	3.6–4.8
Ionized calcium, mM	0.85 (low)	1.12–1.32
PTH, pg/mL	7.77 (low)	12–65
Magnesium, mg/dL	1.4 (low)	1.6–2.6
Potassium, mEq/L	3.4 (low)	3.6–5.6
Phosphate, mg/dL	4.3 (normal)	2.5–4.5
25-Hydroxy vitamin D, ng/mL	23.8 (low)	30–200
1,25-Dihydroxy vitamin D, pg/mL	10.6 (low)	19.9–79.3
TSH, mIU/mL	0.99 (normal)	0.45–4.5
ECG-QTc, s	492 (high)	431–470 (women)

ECG-QTc, ECG-corrected QT.



【図】カルシウム感知受容体 (CaSR) 活性に対する患者 IgG の影響

HEK293-CaSR 細胞を患者 IgG 検体または健康対照 IgG に 1:100 希釈で前培養したのち、Ca²⁺ 刺激 (最終濃度: 0~5mM) により反応性に生じる細胞内 inositol-1-phosphate (IP1) の増加を測定した。IgG による前培養をしない細胞も含めて検討した。細胞内 IP1 の増加は、抗 IP1 モノクローナル抗体と結合する IP1-HRP と遊離 IP1 との競合に基づいた免疫アッセイ法である IP-One ELISA キットを用いて測定した。IP1 増加の結果は、次のように表現した: IP1-HRP 結合阻害率 = (1 - 細胞刺激時 IP1-HRP 結合 / 無刺激時 IP1-HRP 結合) × 100。HEK293-CaSR 細胞における IP1 量の増加は、IP1-HRP 結合阻害率の上昇を反映する。結果は、患者 IgG または健康人 IgG で前培養した HEK293-CaSR 細胞および IgG で前培養しない細胞に対する Ca²⁺ 刺激後の IP1 量 (平均 ± 6 回の実験の SD) として示した。患者 IgG 検体のみで、IgG で前培養しなかった細胞と比較して、Ca²⁺ 刺激 (0.5, 1.5, 3mM) 後の IP1 量が有意に増加していた。*P < 0.001 (one-way ANOVA)。

Keywords

副甲状腺機能低下症, 免疫チェックポイント阻害薬, カルシウム感知受容体, 自己抗体, 低カルシウム血症

本文目次

■コメント■

わが国においても「免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン」が内分泌学会から作成されている（日本内分泌学会雑誌 94巻 S.November号：p1～11, 2018）。本研究ではICIによる副甲状腺機能低下症・低カルシウム血症の症例提示と発症機序の究明がなされた。APS1型の原因とされる NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 5 (NALP5) およびサイトカイン (IL-22, IL-17F, IL-17A, IFN- γ , IFN- α 2A, IFN- λ 1) に対する抗体はすべて陰性で, CaSR に対する自己抗体の産生による CaSR の活性化が原因と考えられた。ICIによる内分泌障害の全容解明に向け示唆に富む内容である。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

X染色体優性低リン血症性くる病 (XLHR) 患児に高頻度に見られる頭蓋骨縫合早期癒合症とキアリ 1 型奇形

High incidence of cranial synostosis and chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR)

Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, Bacchetta J, Diallo MT, Adamsbaum C, Linglart A, and Di Rocco F

Journal of Bone and Mineral Research. First published : October 23, 2018. doi: 10.1002/jbmr.3614

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

背景

X染色体優性低リン血症性くる病 (XLHR) は, FGF23 作用過剰による遺伝性の低リン血症性くる病/骨軟化症のなかで最も頻度の高い疾患である。これまでも, 頭蓋骨縫合早期癒合症やキアリ 1 型奇形が XLHR に合併するという報告はあったものの, その詳細は明らかではなかった。そこで本研究では, 44 名の XLHR 患児を対象として, 頭蓋骨および頭蓋頸椎移行部の奇形の頻度とその特徴について検討した。

方法と結果

1) 対象と方法

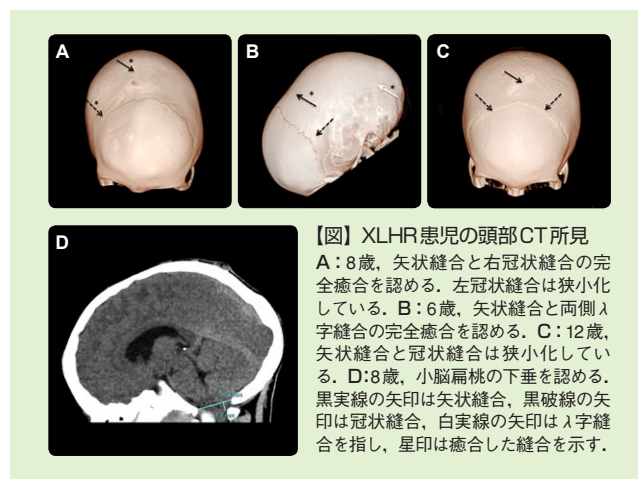
フランス国立科学研究センターに通院する 44 名の XLHR 患児 (男児 15 名, 女児 29 名) の頭部 CT 所見を後ろ向きに解析した。XLHR の診断は, 生化学所見, 遺伝形式, 遺伝子検査の結果に基づいてなされた。頭蓋骨縫合の開存の状態は, 頭部 CT 画像の三次元再構築によって判定された。癒合が 50% を超える場合を完全癒合, 50% を下回る場合を部分癒合と判断した。頭蓋指数 (cranial index, CI) は三次元再構築 CT を用いた計測 (横径/前後径 $\times 100$) で求められ, CI が 75% を下回る場合を頭蓋骨奇形と判断した。矢状断面において, 大後頭孔から小脳扁桃先端の下垂を認めた場合にキアリ 1 型奇形と診断した。

2) 結果

44 名の XLHR 患児のうち, 31 名は家族性, 13 名は孤発性であった。36 名に *PHEX* 遺伝子変異を認めた。頭部 CT 画像は, 平均 8.7 ± 3.9 歳時に施行されたものであった。

① 頭蓋骨縫合早期癒合症

44 名中 26 名 (59%) に頭蓋骨縫合早期癒合症を認めた (図)。18 名は矢状縫合の完全癒合, 8 名は矢状縫合の部分癒合を示していた。さらに, 頭蓋骨縫合早期癒合症を認めない患児においても, 頭蓋骨縫合の狭小化を認めた。頭蓋骨縫合早期癒合症を伴う患児の CI は, 伴わない患児の CI と比べて有意に低値であった (74 ± 5.4 vs 78 ± 4.2)。一方, CI が正常 ($>80\%$) で頭蓋骨奇形を認めない 10 人中 6 人に頭蓋骨縫合早期癒合症を認めた。矢状縫合癒合を伴う患児では, 矢状縫合が保たれている患児と比べて, 前方頭蓋骨が有意に肥厚していた (9.64 mm vs 7.44 mm)。頭蓋骨縫合早期癒合症のある患児の 61% に歯肉膿瘍の既往があり (表), 頭蓋骨縫合早期癒合症と歯肉膿瘍の既往に有意な関連を認めた ($p=0.035$, カイ二乗検定)。



【表】頭蓋骨早期癒合症/キアリ 1 型奇形の有無と臨床所見/生化学所見の関連

	n	Abscesses	CI <80	Chiari I	ALP >400 (IU/L)	Leg bowing
No craniosynostosis	18	4 (22%)	14 (78%)	1 (5.5%)	8 (44%)	10 (55%)
Craniosynostosis	26	16 (61%)	22 (85%)	9 (35%)	7 (27%)	19 (73%)
Craniosynostosis						
No Chiari I	29	14 (48%)	24 (83%)	15 (52%)	18 (62%)	20 (69%)
Chiari I	10	6 (60%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)

頭蓋骨早期癒合症のある患児の 61% に歯肉膿瘍の既往を認めた。キアリ 1 型奇形を有する 10 名中 9 名は頭蓋骨早期癒合症を合併していた。

Keywords X染色体優性低リン血症性くる病 (XLHR), 頭蓋骨縫合早期癒合症, キアリ 1 型奇形

本文目次

②キアリ1型奇形

矢状断像の評価が可能であった39名を対象に、小脳扁桃の位置を解析した。39名中10名(25%)に小脳扁桃の下垂を認め、キアリ1型奇形と診断した。その中の9名は矢状縫合早期癒合を合併していた(表)。

44名のXLHR患児のうち、神経学的所見を呈していたのは2名だけであった。1名は頭蓋骨早期癒合症とキアリ1型奇形を合併し、バルサルバ手技による頸部痛の増悪を認めた。もう1名は、頭蓋骨縫合早期癒合症とキアリ1型奇形を合併し、慢性頭痛と注意欠陥・多動性障害を認めた。この2名および脊髄空洞症を合併した無症状の2名を含めた計4名(9%)において、外科手術が行われた。

■結論

本検討の結果から、XLHR患児における頭蓋骨縫合早期癒合症およびキアリ1型奇形の合併頻度は極めて高いことが明らかになった。XLHR患児に対する詳細な神経学的検査の施行が、自覚症状の有無によらず必要である。さらに、頭蓋脊椎部の奇形が疑われる症例に対しては、頭蓋骨縫合の評価に最も有用と考えられる頭部CT検査の施行が推奨される。

■コメント■

XLHR以外のくる病、例えばビタミンD欠乏性くる病や低ホスファターゼ症も頭蓋骨早期癒合症をしばしば合併することが、以前から報告されている(*J Pediatr.* 1964;64:396-405)。今回の検討は後ろ向き解析であり、患児がCTを施行された経緯が不明であることから、必ずしもXLHRの全体像を反映しているとはいえない部分もある。一方、無症状で頭蓋骨奇形を伴わない患児の半数以上に頭蓋骨早期癒合症を認めたことから、今後より多くの症例を対象とした検討が行われることが望まれる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

高齢者女性における皮質骨微細構造とスタチン治療の関連

Association between cortical bone microstructure and statin use in older women

Larsson BAM, Sundh D, Mellström D, Axelsson KF, Nilsson AG, and Lorentzon M

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 104 : 250-257, 2019

© 2019 Endocrine Society

■研究目的

スタチン治療は骨密度高値と関連があることが報告されている。しかし本治療が、皮質骨や海綿骨におけるどのような微細構造の体積骨密度と関連があるかは明らかではない。本研究は、高齢女性においてスタチン治療と骨の微細構造や幾何学的形状との関連を明らかにすることを目的に実施した。

■方法

スウェーデンのイエーテボリ地域に住むランダムに選ばれた75から80歳の高齢女性(平均年齢±標準偏差: 77.8 ± 1.6歳) 3,028名を対象に住民集団規模の研究を实

施した。アンケート調査を行い、病歴、投薬および生活習慣関連要因の情報を得た。橈骨および脛骨遠位端において、高解像度末梢骨定量的CT (HR-pQCT) を撮影し、骨微細構造と骨形状の画像を得た。Scanco Medical AG製のImage Processing Languageのソフトウェアを用いて、海綿骨と皮下組織から皮質骨画像を分離した。

■結果

スタチン治療を受けた803名の女性では、非治療者よりも体重が高く、身体機能が悪く、心血管疾患と糖尿病の頻度が高かった ($P < 0.05$)。年齢、体重、喫煙、他の治療薬や既往歴など多数の交絡因子の調整後におい

【表】 高齢女性におけるスタチン治療の有無間での骨密度、骨形状、および骨微細構造の比較

	Complete Cohort					Matched Cohort				
	Statin No (n = 2210)	Statin Yes (n = 801)	P Value	β	Adjusted P Value	Statin No (n = 797)	Statin Yes (n = 797)	P Value	β	Adjusted P Value
Dual x-ray absorptiometry										
Femoral neck aBMD, g/cm ²	0.66 ± 0.11	0.67 ± 0.11	0.03	0.02	0.18	0.66 ± 0.11	0.67 ± 0.11	0.13	0.03	0.27
Hip total aBMD, g/cm ²	0.80 ± 0.12	0.81 ± 0.12	0.003	0.04	0.03	0.80 ± 0.12	0.81 ± 0.12	0.06	0.04	0.11
Lumbar spine aBMD, g/cm ²	0.94 ± 0.17	0.96 ± 0.16	0.01	0.01	0.73	0.95 ± 0.18	0.96 ± 0.16	0.80	-0.01	0.67
HR-pQCT										
Tibia ultradistal	(n = 2147)	(n = 777)				(n = 777)	(n = 773)			
Trabecular bone volume fraction, %	12.1 ± 3.0	12.4 ± 2.8	0.01	0.03	0.14	12.2 ± 3.0	12.4 ± 2.8	0.08	0.04	0.14
Trabecular thickness, μ m	68.7 ± 12.8	69.0 ± 12.7	0.51	0.01	0.49	67.9 ± 12.2	69.0 ± 12.7	0.08	0.04	0.09
Trabecular number per mm	1.77 ± 0.36	1.81 ± 0.34	0.01	0.02	0.23	1.80 ± 0.37	1.81 ± 0.34	0.49	0.01	0.74
Cortical area, mm ²	77.1 ± 22.9	80.9 ± 24.1	<0.001	0.06	<0.001	77.6 ± 24.0	80.9 ± 24.2	0.01	0.07	0.003
Cortical volumetric BMD, mg/cm ³	737 ± 67.5	744 ± 73.1	0.01	0.05	0.01	736 ± 71.3	744 ± 73.2	0.02	0.07	0.01
Cortical porosity, %	12.4 ± 4.0	12.1 ± 3.9	0.05	-0.05	0.02	12.4 ± 4.0	12.1 ± 3.9	0.13	-0.05	0.05
Tibia distal (14% of bone length)	(n = 2181)	(n = 792)				(n = 785)	(n = 788)			
Cortical area, mm ²	146.7 ± 23.8	150.0 ± 23.6	0.001	0.05	0.01	147.7 ± 24.8	149.9 ± 23.7	0.06	0.05	0.05
Cortical volumetric BMD, mg/cm ³	914 ± 41.5	919 ± 42.6	0.002	0.06	0.005	914 ± 41.0	919 ± 42.6	0.01	0.07	0.006
Cortical porosity, %	5.4 ± 2.5	5.2 ± 2.4	0.01	-0.06	0.01	5.5 ± 2.6	5.2 ± 2.4	0.02	-0.07	0.01
Radius ultradistal	(n = 1792)	(n = 650)				(n = 643)	(n = 648)			
Trabecular bone volume fraction, %	9.9 ± 3.5	10.4 ± 3.3	0.01	0.04	0.09	10.0 ± 3.5	10.4 ± 3.3	0.19	0.05	0.05
Trabecular thickness, μ m	57.8 ± 11.2	59.0 ± 11.3	0.02	0.05	0.03	57.4 ± 10.7	59.0 ± 11.3	0.01	0.08	0.004
Trabecular number per mm	1.70 ± 0.44	1.75 ± 0.42	0.01	0.03	0.17	1.72 ± 0.44	1.75 ± 0.42	0.16	0.03	0.23
Cortical area, mm ²	36.9 ± 11.4	39.1 ± 11.7	<0.001	0.07	0.002	37.9 ± 11.8	39.1 ± 11.7	0.07	0.05	0.06
Cortical volumetric BMD, mg/cm ³	766 ± 78.3	779 ± 80.3	<0.001	0.06	0.01	771 ± 79.5	779 ± 80.3	0.07	0.06	0.05
Cortical porosity, %	4.4 ± 2.2	4.6 ± 2.3	0.17	-0.06	0.01	4.5 ± 2.3	4.6 ± 2.3	0.46	-0.04	0.20
Radius distal (14% of bone length)	(n = 2041)	(n = 737)				(n = 743)	(n = 734)			
Cortical area, mm ²	58.6 ± 9.7	60.5 ± 9.6	<0.001	0.06	0.001	59.6 ± 9.7	60.5 ± 9.6	0.07	0.04	0.13
Cortical volumetric BMD, mg/cm ³	1001 ± 38.4	1008 ± 39.1	<0.001	0.08	<0.001	1002 ± 39.3	1008 ± 39.1	0.01	0.08	0.002
Cortical porosity, %	2.5 ± 2.0	2.2 ± 1.9	0.01	-0.07	0.001	2.4 ± 2.0	2.2 ± 1.9	0.12	-0.06	0.03

コホート全体および臨床背景を一致させた集団における検討において、スタチン治療の有無間での骨パラメータ指標の差を比較するために独立したサンプルのt検定を行った。これらの指標の差異を線形回帰モデルでも検討した。その際、コホート全体に対する検討では、年齢、身長、体重、精神健康状態(MCS)、身体的健康状態(PCS)、脳卒中の既往、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、握力、経口グルココルチコイド治療歴、関節リウマチ、現在の喫煙、多量飲酒(標準的飲酒量で1日に3杯以上)、両親の大腿骨近位部骨折歴および既存骨折で調整を行った。臨床背景を一致させた集団における検討では、脳卒中の既往、心筋梗塞、狭心症、糖尿病、握力、経口グルコルチコイド治療歴、関節リウマチ、現在の喫煙、多量飲酒(標準的飲酒量で1日に3杯以上)、両親の大腿骨近位部骨折歴および既存骨折で調整を行った。線形回帰の結果は、標準化回帰係数 β で示した。 P 値<0.05を有意水準と見なした。脛骨長の14%部位を遠位、製造元が指定したHR-pQCT計測部位を超遠位として測定値を得た。傾向スコアマッチングを使用して、臨床背景を一致させた集団を同定した。

Keywords スタチン, 皮質骨, 体積骨密度, 皮質骨多孔度, 高解像度末梢骨定量的 CT

[本文目次](#)

て、スタチン治療者では、非治療者と比較して皮質多孔度が有意に低く（橈骨: 2.2 ± 1.9 vs. $2.5 \pm 2.0\%$; 脛骨: 5.2 ± 2.4 vs. 5.4 ± 2.5 ; $P = 0.01$ ），皮質骨骨密度が有意に高く（橈骨: 1008 ± 39.1 vs. 1001 ± 38.4 mg/cm³; 脛骨: 919 ± 42.6 vs. 914 ± 41.5 ; $P < 0.01$ ），皮質面積が有意に高値であった（橈骨: 60.5 ± 9.6 vs. 58.6 ± 9.7 mm²; 脛骨: 150.0 ± 23.6 vs. 146.7 ± 23.8 ; $P < 0.01$ ）。

■結論

スタチン治療は、高齢女性においてより良好な皮質骨特性と関連がある。

■コメント■

スタチン治療者にどのような骨微細構造変化が生じているか、住民規模研究で明らかにした研究である。

この研究では、多変量で調整後において、スタチン治療により、大腿骨近位部でのみDXA法による面積骨密度が高値である傾向しか見られない状態であっても、長幹骨の遠位端では皮質骨の量、形状および微細構造が有意に良好な状態であることを初めて明らかにした。

既報においても、スタチン使用者では腰椎骨密度の増加が見られないものがあり、なぜこれらの良好な反応が海綿骨ではみられないのか、新たな研究課題を提案する興味深い報告である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

天然型ビタミンDの補充による癌および心血管疾患の予防効果

Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease

Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, and Buring JE

The New England Journal of Medicine 380 : 33-44, 2019

■ビタミンDと癌，心血管疾患

ビタミンDの充足状態が，癌や心血管疾患の発症に関係していることが報告されている。一方，天然型ビタミンDの補充により，癌や心血管疾患の発症を抑制できるのかについては必ずしも明らかではない。特に，無作為化試験によるエビデンスが不足している。

■研究デザイン

本試験は，米国で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。5,106名の黒人を含む25,871名の50歳以上の男性，および55歳以上の女性が対象となった。天然型ビタミンD₃であるコレカルシフェロールの連日2,000IU内服，および海洋生物由来のn-3(ω -3)脂肪酸の連日1 g内服によって，被検者は2×2の4群に無作為に割り付けられた。本論文では，海洋生物由来のn-3脂肪酸の内服にかかわらず，天然型ビタミンD₃投与の効果をプラセボ群と比較検討した。平均追跡期間は5.3年間であった。

■主要評価項目

浸潤癌，主要心血管イベント（心筋梗塞，脳卒中，心血管疾患による死亡の複合エンドポイント）。

■副次評価項目

部位別癌，癌による死亡，その他の心血管イベント。

■主要評価項目に対する結果

浸潤癌

天然型ビタミンD₃投与群で793名，プラセボ群で824名の発症が認められたが，両群間に有意差を認めなかった（ハザード比0.96，95%信頼区間0.88～1.06，P=0.47）。

主要心血管イベント

天然型ビタミンD₃投与群で396名，プラセボ群で409名の発症が認められたが，両群間に有意差を認めなかった（ハザード比0.97，95%信頼区間0.85～1.12，P=0.69）。

■副次評価項目に対する結果

- 乳癌：ハザード比1.02，95%信頼区間0.79～1.31
- 前立腺癌：ハザード比0.88，95%信頼区間0.72～1.07
- 大腸癌：ハザード比1.09，95%信頼区間0.73～1.62
- 癌による死亡：ハザード比0.83，95%信頼区間0.67～1.02
- 主要心血管疾患＋冠血行再建の拡大複合エンドポイント

ント：ハザード比0.96，95%信頼区間0.86～1.08

- 心筋梗塞：ハザード比0.96，95%信頼区間0.78～1.19
 - 脳卒中：ハザード比0.95，95%信頼区間0.76～1.20
 - 心血管疾患による死亡：ハザード比1.11，95%信頼区間0.88～1.40
 - PCI（経皮的冠動脈形成術）：ハザード比0.97，95%信頼区間0.79～1.19
 - CABG（冠動脈バイパスグラフト術）：ハザード比0.75，95%信頼区間0.55～1.01
 - 心筋梗塞による死亡：ハザード比1.60，95%信頼区間0.84～3.06
 - 脳卒中による死亡：ハザード比0.84，95%信頼区間0.46～1.54
 - 全死亡：ハザード比0.99，95%信頼区間0.87～1.12
- いずれの評価項目においても，両群間に有意差を認めなかった。

■本試験の結論

天然型ビタミンD₃の補充は，浸潤癌および心血管イベントの発症を低下させない。

■コメント■

ビタミンDは多彩な作用を有する栄養素である。ビタミンDは生体内で代謝を受け，活性型ビタミンDとなるとホルモン作用を発揮する。多くの疫学研究により，ビタミンD不足ないし欠乏が，発癌や心血管疾患の発症と相関することが報告されている。一方，ビタミンDを補充し，ビタミンD不足あるいは欠乏の状態を改善しても，発癌や心血管疾患のリスクが軽減されないことも報告されていた。本試験は無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり，ビタミンD補充の発癌および心血管疾患の発症に対する効果について，グレードの高いエビデンスを提供するものである。本研究結果からは，発癌や心血管疾患の発症には，より長期的なビタミンDの充足状態が重要である可能性や，ビタミンDそのものではなく，ビタミンD不足ないし欠乏に陥るような健康状態や生活スタイルが関与している可能性が考えられる。徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター 高士 祐一

ビスホスホネート (BP) 製剤が妊娠と新生児に及ぼす影響：ケースコントロール研究

Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study

Sokal A, Elefant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, and Seror R

Osteoporosis International 30 : 221-229, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

■背景

ビスホスホネート (BP) 製剤は、破骨細胞の活性化に由来する骨量減少に対して、最も広く使われている骨吸収抑制薬である。BP 製剤の主な対象は高齢者であるが、ステロイド性骨粗鬆症などの疾患に対しては、若年者も BP 製剤の投与対象となり得る。BP 製剤は骨に沈着した後、長期にわたり緩徐に血中に放出されることが知られている。さらに一部の BP 製剤では、胎盤通過性が示されている。したがって、妊娠可能な年齢の女性に対する BP 製剤は、現在または将来の妊娠に影響を与える可能性がある。そこで本研究では、妊娠中に BP 製剤を使用した女性を対象として、妊娠経過および新生児への影響を検討した。

■方法と結果

1) 対象と方法

妊娠6週前から妊娠期のいずれかの時期において BP 製剤を使用した36人の女性を対象とした。そのうち5人は妊娠6週前以内、31人は妊娠期間中(30人は第1三半期)に BP 製剤を使用していた。23人は全身性エリテマトーデス(SLE)や関節リウマチといった全身疾患があり、ステロイド性骨粗鬆症の予防、治療に経口 BP 製剤を使用していた(全身疾患群)。残りの13人は骨粗鬆症や骨形成不全症などに罹患し、そのうち3人は BP 製剤を経静脈的に投与されていた(骨疾患群)。これらの群に対して、全身疾患はあるが BP 製剤未使用の女性(92人)と BP 製剤使用歴のない健康女性(52人)をそれぞれ対照として、妊娠経過および新生児への影響を検討した。

【表】骨疾患群とその対照群、および新生児の臨床所見

	Cases (n = 13)	Controls (n = 52)	p value
Maternal characteristics			
Age (years)	36 [33; 40]	32 [29; 35]	0.034
Bisphosphonates			
Intravenous	3 (23.1)	0	
Pamidronate (%)	2 (15.4)	0	
Ibendronate (%)	1 (7.7)	0	
Oral			
Alendronate (%)	9 (69.2)	0	
Etidronate (%)	1 (7.7)	0	
Risedronate (%)	1 (7.7)		
Time of exposure			
Before pregnancy (%)	3 (23.1)	0	
1st trimester (%)	9 (69.2)	0	
2nd trimester (%)	1 (7.7)	0	
3rd trimester (%)	0 (0.0)	0	
Voluntary pregnancy termination	3 (23.1)	1 (1.9)	0.023
Therapeutic pregnancy termination	0	1 (1.9)	1
Voluntary or therapeutic pregnancy termination	3 (23.1)	2 (3.8)	0.051
Remaining patients	N = 10	N = 50	
Live birth (%)	8/10 (80.0)	50/50 (100.0)	0.025
Spontaneous abortion (%)	2/10 (20.0)	0/50 (0.0)	0.025
In utero fetal death (%)	0/10 (0.0)	0/50 (0.0)	1
Newborn characteristics			
Birth term (WA)	39 [36.5; 40.50]	39 [38; 40]	0.957
Weight (kg)	3.390 [2.945; 3.560]	3.265 [2.995; 3.563]	0.699
Length (cm)	48 [48; 50]	50 [49; 51]	0.303
Overall observed congenital malformation (%)	0/10	0/52	1
Congenital malformation in new born (%)	0/8 (0)	0/50 (0.0)	1
Neonatal complication (%)	1/10 (10.0)	5/50 (10)	1
Neonatal death (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	

データは中央値 [四分位範囲] または数(%)で表示、WAは無月経週数。

人工妊娠中絶の頻度は骨疾患群で対照群と比べて有意に高かった(23.1% vs 1.9 %, p=0.023)。新生児の先天奇形の頻度は、骨疾患群と対照群の間で同等であった(0% vs 0%, p=1.00)。生児出生率は、骨疾患群で対照群に比べて有意に低値であった(80% vs 100%, p=0.025)

Keywords ビスホスホネート製剤, 妊娠, 流産, 先天奇形, 新生児合併症

[本文目次](#)

2) 結果

人工妊娠中絶を受けた症例を除き、全身疾患群17人(対照群80人)、骨疾患群10人(対照群50人)を解析対象とした。新生児の先天奇形の頻度は、全身疾患群と骨疾患群の両方において、症例群と対照群で同等であった(全身疾患：8.7% vs 2.2%, $p=0.178$, 骨疾患：0% vs 0%, $p=1.00$)。一方、全身疾患群では、症例群における非特異的な新生児合併症(多血症、急性胎児仮死、不整脈など)の発症頻度が対照群に比べて高値であった(25.0% vs 6.3%, $p=0.027$)。また、骨疾患群では、症例群の生児出生率が対照群に比べて低値であった(80% vs 100%, $p=0.025$)。

■結論

36人の女性を対象とした本検討の結果、妊娠6週前から妊娠期にかけてのBP製剤使用は、催奇形性に関連しないことが示された。新生児の非特異的な合併症や流産の頻度は、BP製剤使用群で有意に高かったが、背景疾患や併用薬の影響が考えられた。

■コメント■

現状では、妊娠可能な女性に対して安全性が確立された骨粗鬆症治療薬は存在しない。したがって、若年女性に対する骨粗鬆症治療は、比較的安全性が高いと考えられる活性型ビタミンD製剤単独で行われることが多い。一方骨折リスクが高い症例では、やむなくBP製剤が使用される場合もある。BP製剤使用中の妊娠において胎児の先天奇形リスクが上昇しないことを示した今回の結果は、妊娠可能な女性およびその診療にかかわる医師の不安を和らげるものと考えられる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 木下 祐加

高齢骨量減少女性に対するゾレドロネート*の骨折予防効果

Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wong S, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, and Gamble GD

The New England Journal of Medicine 379 : 2407-2416, 2018

■骨量減少とビスホスホネート製剤

骨粗鬆症治療薬としてのビスホスホネート製剤の骨折予防効果は、実証されて久しい。骨粗鬆症は、骨密度のTスコアが-2.5未満により定義されている国が多い。一方、骨量減少は、骨密度のTスコアが-1.0～-2.5によって定義される。骨量減少群は骨粗鬆症患者に比較して多いため、閉経後女性の骨折の絶対数は、骨粗鬆症患者よりもむしろ骨量減少群において多い。しかし、ビスホスホネート製剤を含めた骨粗鬆症治療薬の、骨量減少群に対する骨折予防効果は確立されていない。

■研究デザイン

本研究は、2,000名の65歳以上の骨量減少女性を対象とした、6年間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。骨量減少は、左右いずれかの大腿骨近位部、あるいは大腿骨頸部の骨密度のTスコアが-1.0～-2.5で定義された。被検者は、無作為にゾレドロネート5 mgの点滴静注を18ヵ月毎に試験期間中計4回の投与を受ける群と、プラセボを同様に投与される群に割り付けられた。被検者は1日1 gのカルシウム摂取の指導を受け、カルシウム製剤の補充は行っていない。試験前に天然型ビタミンDの補充を受けていなかった対象に関しては、試験前にコレカルシフェロール2.5 mgの単回投与を行い、その後は試験期間中1ヵ月毎に1.25 mgの補充を行った。

■主要評価項目

脆弱性非椎体骨折および椎体骨折の初回発生までの時間。

■副次評価項目

症候性骨折、椎体骨折の発生、脆弱性非椎体骨折の発生、身長の変化など。

■主要評価項目に対する結果

脆弱性骨折はプラセボ群で190名、ゾレドロネート群で122名に発生し、ハザード比0.63, 95%信頼区間0.50～0.79とゾレドロネート群で有意に低率であった。

■副次評価項目に対する結果

- 症候性骨折：ハザード比0.73, 95%信頼区間0.60～0.90
- 椎体骨折：オッズ比0.45, 95%信頼区間0.27～0.73（本項目はハザード比ではなくオッズ比を解析）
- 脆弱性非椎体骨折：ハザード比0.66, 95%信頼区間0.51～0.85
- いずれもゾレドロネート群で有意に低率であった。
- 身長短縮：ゾレドロネート群で身長短縮が有意に抑制されていた（ $P<0.001$ ）。

■本試験の結論

高齢骨量減少女性に対するゾレドロネートの投与は、脆弱性非椎体骨折あるいは椎体骨折のリスクを有意に低下させた。

■コメント■

本邦の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでも示されているように、一部のビスホスホネート製剤については、椎体、非椎体、および大腿骨近位部骨折予防のエビデンスが確立されている。一方、骨粗鬆症前駆病態ともいえるべき骨量減少に対するビスホスホネート製剤を含めた骨粗鬆症治療薬の骨折予防効果については、必ずしも確立されていなかった。本試験は、高齢骨量減少女性に対するゾレドロネートの骨折予防の有効性を示した貴重な報告である。本試験におけるゾレドロネートの投与は、現状で骨粗鬆症患者に保険適用されている12ヵ月毎とは異なり、18ヵ月毎である点は特筆すべきである。今後骨粗鬆症患者の治療に対しても、ビスホスホネート製剤の異なる投与方法が検討される可能性がある。

徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター 高士 祐一

*ゾレドロネートの本邦における承認効能効果は「1.悪性腫瘍による高カルシウム血症、2.多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」であり、「骨量減少」は含まれません。

続発性骨折リスクはデノスマブ治療群で減少する：FREEDOM試験および延長試験の統合解析の結果より

The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies

Kendler DL, Chines A, Brandi ML, Papapoulos S, Lewiecki EM, Reginster J-Y, Muñoz Torres M, Wang A, and Bone HG

Osteoporosis International 30 : 71-78, 2019

© The Author(s) 2018

■背景と目的

デノスマブで骨粗鬆症治療中に発生した続発性骨折を解析し、デノスマブ治療不応性はあるのか、またデノスマブ治療継続によって続発性骨折リスクは減少しているのか調査した。

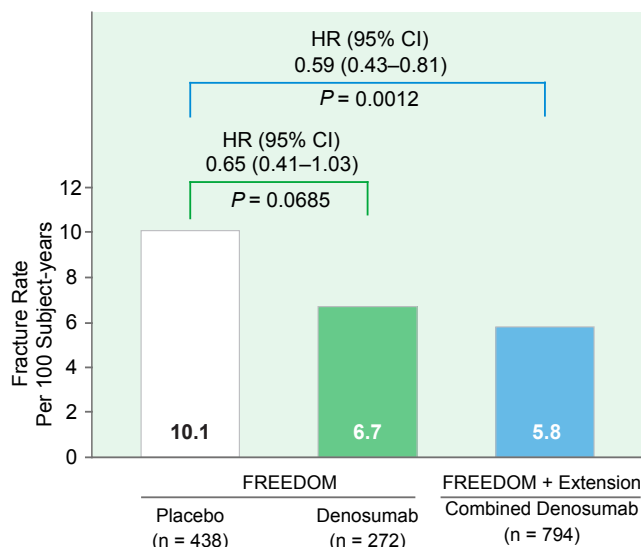
■方法と結果

FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) 試験では、閉経後骨粗鬆症女性患者をデノスマブ治療群orプラセボ群に割付け、3年間のデノスマブの有効性と安全性を評価した (Cummings SR, et al, *N Engl J Med* 2009)。FREEDOM延長試験では、全ての参加者がデノスマブ治療を受けた (Bone HG, et al, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017)。骨粗鬆症骨折率について、両試験のデノスマブ治療群とFREEDOM試験のプラセボ群で比較した。

FREEDOM試験において骨粗鬆症性骨折は、デノスマブ治療群272名に対し、プラセボ群438名であり、暴露調整後100人年あたりの骨折発生率は、デノスマブ治療群がプラセボ群より低い傾向があったが有意ではなかった (6.7 vs 10.1, $p = 0.0685$)。FREEDOM延長試験10年使用成績まで含めると、デノスマブ治療群には794名 (13.7%) に骨粗鬆症骨折があり、暴露調整後100人年あたりの骨折発生率は5.8となり、FREEDOM試験のデノスマブ群と同等であり、プラセボ群よりは有意に低かった (図)。既存骨折を調整した続発性骨粗鬆症骨折のリスクは、デノスマブ群はプラセボ群に比べて有意に低かった (ハザード比0.59[95%信頼区間 0.43~0.81], $p = 0.0012$)。

■結論

デノスマブは続発性骨折のリスクを減少させた。デノスマブ治療中の骨折は、必ずしも治療不応性を示すものではない。



【図】100人年あたりの続発性骨折発生率

左からプラセボ群、FREEDOM試験のデノスマブ治療群、FREEDOM試験およびFREEDOM延長試験のデノスマブ治療群。

HR = ハザード比。CI = 信頼区間。

■コメント■

FREEDOM試験3年間の結果では、デノスマブ治療による続発性骨折減少効果は示せなかったが、FREEDOM延長試験のデノスマブ治療群を組み込むことで、デノスマブ治療による続発性骨折リスク減少に有意差がついた。

サブ解析で、既存骨折が非椎体骨折であった群においては、続発性骨折のリスク減少を示せなかったことが述べられている。非椎体骨折後の骨粗鬆症治療においては、続発性骨折の回避にはデノスマブを超える骨粗鬆症治療の必要が検討されるべきであろう。今後、骨粗鬆症治療がさらに洗練される余地があるものと考ええる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 岡田 寛之

プラセボあるいはテリパラチド治療患者に比較して、骨密度反応率はアバロパラチド*治療患者で優れている：ACTIVE phase 3 trialからの結果

Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: Results from the ACTIVE phase 3 trial

Miller PD, Hattersley G, Lau E, Fitzpatrick LA, Harris AG, Williams GC, Hu M-Y, Riis BJ, Russo L, and Christiansen C

Bone 120 : 137-140, 2018

© 2018 The Authors.

背景

アバロパラチドは副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTH-rp)アナログであり、副甲状腺ホルモン受容体1型に特異的に結合し作用を発揮する。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、アバロパラチド(80 µg 毎日皮下注射)18ヵ月投与の新規椎体骨折発生抑制効果、骨密度(BMD)増加効果が報告されている。ACTIVEでは二重盲検のプラセボ群とアバロパラチド群に加えて、オープンラベルでテリパラチド群(20 µg 毎日皮下注射)も含まれており、アバロパラチドはテリパラチドに比較しても非椎体骨密度増加と主要骨粗鬆症性骨折リスク低下を示したと報告されている。

目的

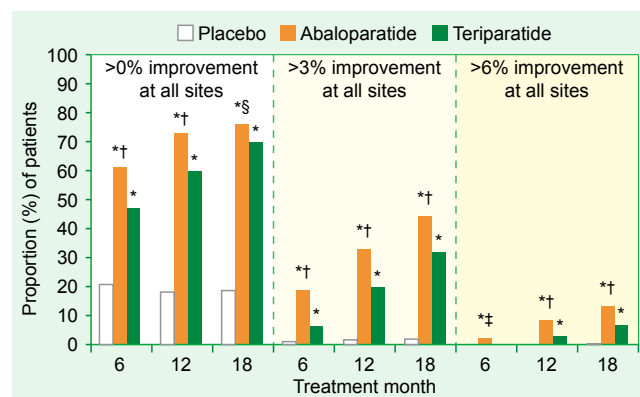
アバロパラチドによるBMD上昇反応がプラセボあるいはテリパラチドよりも優れているか否かを検討する。

対象と方法

ACTIVEに参加した閉経後骨粗鬆症女性2,463人を対象に、BMD(大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎)の上昇率を>0%、>3% (最小有意変化)、>6%とし、すべての部位のBMDが上昇した患者をレスポンドと定義した。治療後6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月における各群のレスポンドの割合をintent-to-treat解析により検討した。

結果

ACTIVEに参加した患者のうち、3部位すべてのBMDを開始時、18ヵ月後に測定した1,923人(プラセボ群650人、アバロパラチド群613人、テリパラチド群660人)が解析対象となった。各群間に年齢や閉経後年数、介入開始時BMDなどの背景因子に差はなかった。6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月のいずれの時点においても、プラセボ群のみならずテリパラチド群と比較して、アバロパラチド群で>0%、>3%、>6%のレスポンドが有意に多かった(図)。特に、6ヵ月の>6%レスポンドの割合は、テリパラチド群とプラセボ群とに有意な差はなかったが、アバロパラチド群ではプラセボ群とテリパラチド群



【図】レスポンドの割合

ベースラインから3部位すべて(大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎)で>0%、>3%、>6%上昇と定義した際のプラセボ、アバロパラチド、テリパラチドの奏効率。ACTIVE研究の6、12、18ヵ月の時点で解析を行った。評価可能であった患者数は、プラセボ6、12、18ヵ月で650人、アバロパラチド6ヵ月で609人、12ヵ月で612人、18ヵ月で613人、テリパラチド6、12ヵ月で657人、18ヵ月で660人であった。

* $P < 0.001$ アバロパラチドあるいはテリパラチド対プラセボ；[†] $P < 0.001$ アバロパラチド対テリパラチド；[‡] $P < 0.01$ アバロパラチド対テリパラチド；[§] $P < 0.05$ アバロパラチド対テリパラチド。

に比較して有意に多かった。BMDの各部位ごとに解析を行ったが、この結果は同様の傾向であり、腰椎BMDは6ヵ月後、12ヵ月後に認められたテリパラチド群の差に対するアバロパラチド群の優位性は18ヵ月後にはなくなった一方、大腿骨近位部、大腿骨頸部BMDではすべての期間においてアバロパラチド群で有意にレスポンドが多かった。

結語

閉経後骨粗鬆症女性において、プラセボ群、テリパラチド群に比較してアバロパラチド群では6ヵ月という早期からすべての部位のBMD反応率が良好であった。

コメント

アバロパラチド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強いため、本邦でも臨床使用が期待されている。骨密度が著明に低下した重症骨粗鬆症患者においては、速やかに骨密度を上昇させることにより早期から骨折を予防する必要がある。さらに、現在議論されて

いるtreat to targetの考え方からも骨密度をいかに早く、かつ強力に上昇させるかは薬剤の適応を考える上で重要な点である。また、テリパラチドの腰椎骨密度の増加効果は顕著である一方、大腿骨では限定的であることも臨床重要な課題であった。本研究により、プラセボのみでなくテリパラチドに比較しても、アバロパラチドが腰椎、大腿骨のいずれの部位の骨密度も6ヵ月という早期から有意に上昇させることが示された。本研究は骨密度反応率の検討であり、エンドポイントである骨折を評価したものではないが、アバロパラチドによる早期からの椎体、非椎体骨折予防の有用性が期待できる結果である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

*アバロパラチドは本邦未承認です。

アレンドロネート投与群と非投与群におけるテリパラチドの周期的投与と持続投与の比較

Administration of teriparatide for four years cyclically compared to two years daily in treatment Naïve and alendronate treated women

Cosman F, Nieves JW, Roimisher C, Neubort S, McMahon DJ, Dempster DW, and Lindsay R

Bone 120 : 246-253, 2019

© 2018 Published by Elsevier Inc.

■目的

同量のテリパラチドを投与する際に、4年間周期的に投与した群は2年間持続して投与した群と比べ骨密度が増加するかを評価した。

■方法

対象は閉経後女性で、骨粗鬆症に対する治療介入がない群 (Rx-Naïve) と少なくとも1年間アレンドロネートで骨粗鬆症の治療をされていた群 (ALN-Rx) に分けられた。各群内でテリパラチドの投与方法を Daily Group (2年間毎日投与) か Cyclic Group (3ヵ月間投与後3ヵ月間休業する周期を4年間繰り返す) のどちらかに無作為に割り付けた。

Rx-Naïve 群は、Daily Group 23人と Cyclic Group 25人に振り分けられた。また、ALN-Rx 群は、Daily Group 21人と、Cyclic Group 20人に振り分けられた。ALN-Rx 群はテリパラチド治療中もアレンドロネートは継続し、どちらの群の Daily Group もテリパラチドの投与を終了した後の残り2年間はアレンドロネートで骨粗鬆症治療が継続された。

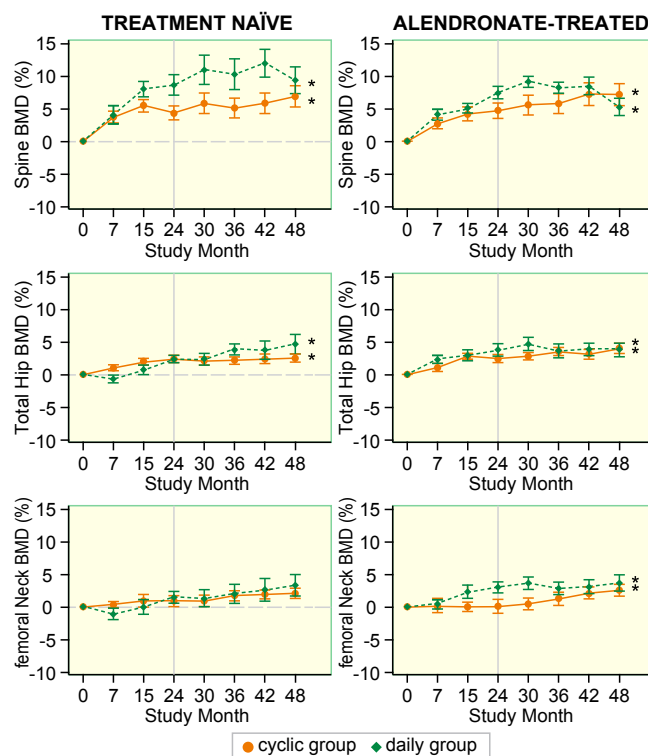
そして、治療開始から各時点での腰椎 (LS)、股関節 (TH)、大腿骨頸部 (FN) の骨密度を測定した。

一次解析では、Rx-naïve 群と ALN-Rx 群それぞれで、Daily Group の2年後と Cyclic Group の4年後のテリパラチドが同量投与された時点での骨密度の変化を比較した。

■結果

Rx-Naïve 群での、Daily Group の2年後の骨密度変化と Cyclic Group の4年後の骨密度変化を比較すると、LS 8.6% vs. 6.9%; TH 2.5% vs. 2.6%, and FN 1.6% vs. 2.2% で有意差はなかった。しかし、同 Group のテリパラチド治療介入前と比較すると骨密度は有意に増加していた ($p < 0.01$, FN だけは Daily Group $p = 0.17$, Cyclic Group $p = 0.09$ で有意差がなかった)。

ALN-Rx 群での Daily Group の2年後の骨密度変化と Cyclic Group の4年後の骨密度変化を比較すると、LS 7.5% vs. 7.2%; TH 3.8% vs. 4.1%, and FN 3.2% vs. 2.5% で明らかな差はみられなかった。しかし、同 Group の



【図】 Rx-Naïve 群(左列)と ALN-Rx 群(右列)における Daily Group (◆) と Cyclic Group (●) の DXA による骨密度変化量 (上から LS, TH, FN)
※ $p < 0.01$ 同グループのテリパラチド介入前と介入後4年の骨密度の比較。
Daily Group の2年後の骨密度変化と Cyclic Group の4年後の骨密度変化の間には差がない。

テリパラチド介入前と比較すると骨密度は有意に増加していた ($p < 0.01$) (図)。

■結論

Rx-Naïve 群と ALN-Rx 群ともに、等総量のテリパラチドを4年間周期的に投与した群と2年間持続的に投与した群を比較しても骨密度の増加量に差はみられなかった。

■コメント■

臨床で疑問に感じていたテリパラチドの投与方法の参考となる結果が導き出されている。今後、他の骨粗鬆症薬でも同様に臨床に直結するデータが出てくることを期待したい。

東京大学大学院医学系研究科外科科学専攻整形外科 渡邊 寿人

自己免疫の有無は早期関節リウマチ患者における第一選択薬のメトトレキサートの早期反応性に影響しない

Autoantibody status is not associated with early treatment response to first-line methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis

Dekkers JS, Bergstra SA, Chopra A, Tikly M, Fonseca JE, Salomon-Escoto K, Huizinga TWJ, and van der Woude D

Rheumatology 58 : 149-153, 2019

© The Author(s) 2018.

■ 目的

RAにおいて、自己抗体の存在とMTX治療に対する反応性との関係は明かでは無い。我々はMTXにより治療された新規RA患者について、自己抗体の有無と早期寛解導入との関係について実臨床データを用いて調査した。

■ 方法

国際観察研究データベース (METEOR) よりMTXにより初期治療が行われたRA患者を選別した。患者を自己抗体陽性 (RFおよび/又はACPA陽性) と自己抗体陰性 (RFおよびACPA陰性) に層別化した。自己抗体の有無が3～6ヵ月以内での寛解達成に及ぼす影響について、コックス比例ハザードモデルを用いて検証した。

■ 結果

1,826例のRA患者のデータを用いた。DAS寛解は17% (318/1,826) で達成された。寛解達成率は自己抗体陽性群 [17% (282/1,629)] と陰性群 [18% (36/197)] において同様であった。故に、自己抗体の存在は寛解に関与しなかった [ハザード比 (HR) 0.89, 95% CI 0.57, 1.38] (表)。同様の所見はMTX単独療法 (HR 0.75, 95% CI 0.41, 1.37) と併用療法 (HR 0.76, 95% CI 0.37, 1.54) による層別化によっても認められた (表)。身体機能良好 (HAQ < 0.5) が全患者の33% (530/1,590) において達成された。また、自己抗体陽性はHAQ < 0.5 (HR 1.05, 95% CI 0.71, 1.57) にも関与しなかった (表)。

■ 結論

自己抗体の有無はMTX治療を受けた新規RA患者の早期寛解達成には影響を及ぼさなかった。この結果は、MTXが自己抗体の有無に関わらず初期治療戦略として有効であることを示している。

【表】コックス比例ハザード回帰分析

DAS remission	HR	95% CI for HR		P-value
		Lower	Upper	
A: Adjusted Model ^a	0.89	0.57	1.38	0.61
B: Crude Model	0.96	0.67	1.35	0.79
C: Adjusted Model ^b	0.75	0.41	1.37	0.35
D: Crude Model	0.88	0.56	1.38	0.57
E: Adjusted Model ^b	0.76	0.37	1.54	0.45
F: Crude Model	1.26	0.72	2.21	0.42
HAQ < 0.5				
A: Adjusted Model ^a	1.05	0.71	1.57	0.80
B: Crude Model	1.65	1.19	2.28	<0.01
C: Adjusted Model ^b	0.79	0.44	1.42	0.43
D: Crude Model	2.02	1.26	3.25	<0.01
E: Adjusted Model ^b	1.28	0.74	2.22	0.38
F: Crude Model	1.65	1.03	2.66	0.04

補正のための共変量の選択は、不均一分布と推定変化を伴う潜在的交絡変数に基づく (e.g. ORの有意変化)。検証された潜在的交絡変数：性、年齢、診断時の症候持続期間、経過観察期間、ベースライン時のDAS、ベースライン時のHAQ、国、喫煙と薬剤。

A/B：自己抗体陽性とDAS寛解/HAQ < 0.5との関係。C/D：MTX単独療法。

E/F：併用療法。

^a：性、診断時の症候持続期間、国、喫煙。MTX治療戦略ならびにベースライン時のDAS/HAQについて補正。

^b：性、診断時の症候持続期間、国、喫煙ならびにベースライン時のDAS/HAQについて補正。

HR：ハザード比

■ コメント ■

実臨床行為に基づくデータに基づいた検討である。従来の無作為化比較対照研究ではACPA陽性患者はMTX療法による治療反応性が良いとされてきたが、高疾患活動性患者のみを対象としているためであると考察されており、様々な患者群を含む実臨床における状況では異なる結果となった。しかし著者らも指摘しているが、RA患者における自己抗体陽性率がもともと高率であるため、結果の解釈において陰性患者の数が著しく少ないことを考慮する必要がある。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 森 成志

切り換えるかどうか：先発品からバイオシミラーのエタネルセプトへの強制的な切り換えに関する全国的なガイドラインの結果。DANBIO登録からの炎症性関節炎患者2,061例における1年間の治療結果

To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry

Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, Danebod K, Jensen DV, Nordin H, Dalgaard EB, Chrysosid S, Kristensen S, Raun JL, Lindegaard H, Manilo N, Jakobsen SH, Hansen IMJ, Pedersen DD, Sørensen IJ, Andersen LS, Grydehøj J, Mehnert F, Krogh NS, and Hetland ML

Annals Of The Rheumatic Diseases 78 : 192-200, 2019

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

■目的

バイオシミラーエタネルセプトへの切り換えの有効性に関する実臨床下の証拠は乏しい。デンマークでは2016年に関節リウマチ(RA)、乾癬性関節炎(PsA)、軸性脊椎関節症(AxSpA)患者に対して先発品のエタネルセプト(ETA)50mgからバイオシミラーエタネルセプト(SB4)への強制的な切り換えの全国的なガイドラインが提唱された。SB4に切り換えた患者(切り換え群)またはETAを継続した患者(非切り換え群)において臨床的特徴および治療転帰について検討した。継続率については、両群ならびにETA治療患者の歴史的なコホートを比較した。ETA治療を再開した切り換え例(バックスイッチャー)の特徴について検討した。

■方法

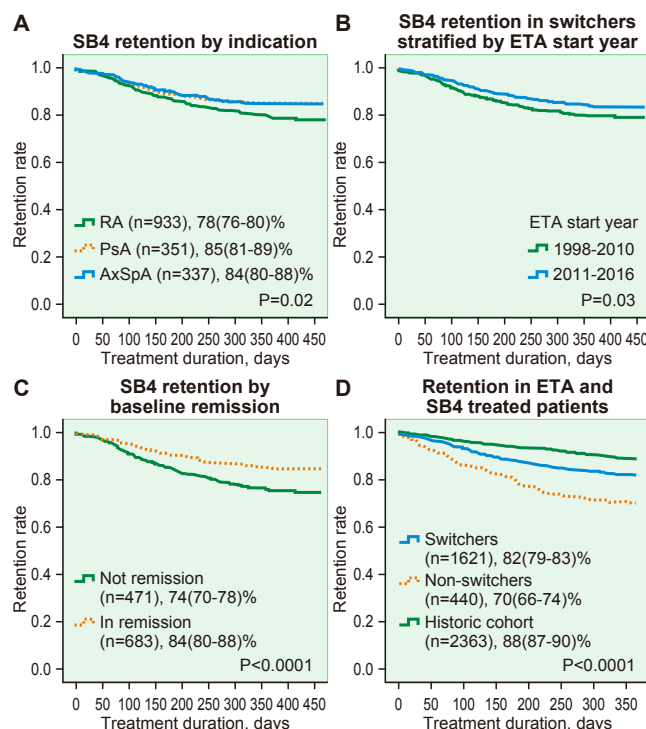
DANBIO登録に基づく観察コホート研究であり、治療継続率は、カプランマイヤープロットおよびコックス回帰(粗、補正済み)によって調査した。

■結果

2,061例のETA治療を受けた患者のうち1,621例(79%)がSB4に切り換えられた。疾患活動性は切り替え前後の3ヵ月間は変化がなかった。非切り換え群の多くは25mgのETAを投与されていた(ETA 25 mgペン/シリンジおよび粉末溶液はまだ利用可能であった)。1年間の補正後継続率は、非切り換え群:77%(95%CI:72%~82%),切り換え群:83%(79%~87%),歴史的なコホート:90%(88%~92%)であった(図)。切り換え群[HR 1.7(1.3~2.2)],非切り換え群[2.4(1.7~3.6)]ともに、寛解していない例では寛解している例よりも継続率が低かった。経過観察中に120例の患者(切り換え群の7%)がETAに戻っていた。バックスイッチャーの臨床的特徴は切り換え群と類似しており、SB4中止の理由は主に主観的なものであった。

■結論

患者の79%がETAからSB4へ切り換えられていた。1年後、補正された治療継続率は切り換え群の方が歴史的なETAコホートよりも低かったが、非切り換え群よ



【図】SB4切り換え患者における粗治療継続率のカプラン・マイヤー図
A. 適応症による層別化。B. ETA開始年による層別化(全適応症)。C. ベースライン寛解度別層別化(全適応症)。D. 非切り換え群および過去の歴史的なETAコホートとの比較(全適応症)。割合は1年治療維持率(95% CI)。AxSpA, 軸性脊椎関節症; ETA, 先発品エタネルセプト; PsA, 乾癬性関節炎; RA, 関節リウマチ; SB4, バイオシミラーエタネルセプト。

りも高かった。中止は寛解に至っていない例でよくみられた。これらの結果から、日常的なケアにおける切り換え例の転帰は、薬剤の効果に特異的ではなく患者関連の要因に影響されることが示唆される。

■コメント■

本邦においてもインフリキシマブやエタネルセプトのバイオシミラーの使用および切り換えは医療経済的な視点から徐々に普及してきているが、現時点ではエタネルセプトのバイオシミラーの使用は供給不足もあり導入がままならない状態である。またエタネルセプトのバイオシミラー使用に関する我が国の長期データはなく、今後の報告が待たれる。

東成病院整形外科 野中 藤吾

Keywords エタネルセプト, バイオシミラー, 関節リウマチ, 軸性脊椎関節症, 乾癬性関節炎

[本文目次](#)

持続的に疾患管理が達成できている関節リウマチ患者におけるバリシチニブ*の減量：前向き研究の結果

Dose reduction of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: results of a prospective study

Takeuchi T, Genovese MC, Haraoui B, Li Z, Xie L, Klar R, Pinto-Correia A, Ottawa S, Lopez-Romero P, de la Torre I, Macias W, Rooney TP, and Smolen JS

Annals Of The Rheumatic Diseases 78 : 171-178, 2019

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

■目的

関節リウマチ (RA) 患者における生物学的製剤 (bDMARD) 療法の減量あるいは中止の影響は、最近10年間に実施されていくつかの試験の焦点であった。多くの患者では中止または減量によって改善された臨床状態を維持することができる一方で、かなりの数の患者では再燃が認められる。また治療の再開によりほとんどの患者では減量前の状態へと回復するが、全ての患者ではない。本研究では、バリシチニブ4mgを1日1回投与することで持続的な疾患管理が達成できたRA患者における用量漸減の影響を調べることにした。

■方法

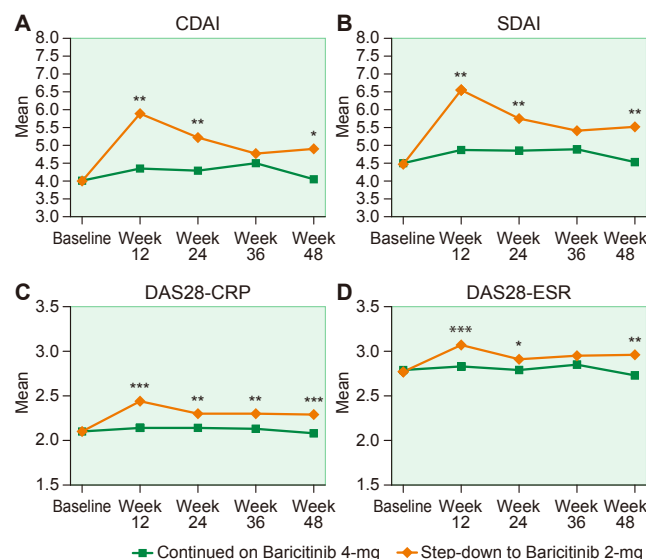
バリシチニブ第3相試験を完了した患者は、長期延長試験 (LTE) に参加可能とした。LTEでは、バリシチニブ4mgを15ヵ月以上投与され、CDAIで低疾患活動性 (LDA) または寛解 (REM) を維持できた患者を対象に、盲検下で無作為に4mg継続または2mgまで漸減した。必要時、患者はレスキュー (4mgまで漸増) することができた。有効性と安全性について48週間を通して評価した。

■結果

両群の患者は48週間にわたり LDA (80% 4mg; 67% 2mg) または REM (40% 4mg; 33% 2mg) を維持した。しかし、投与量を減らすと、12, 24, および48週の時点で、疾患活動性がわずかではあるが統計的に有意に増加した (図1)。投与量の漸減は、4mg維持群と比較して48週間にわたってより早く、より高頻度に再発 (漸減基準の喪失) を生じた (23% 4mg対37% 2mg, $p = 0.001$) (図2)。レスキュー率は、4mgで10%, 2mgでは18%であった。減量は、数値的には重篤ではない感染の減少と関連していた (30.6% 4mg対24.9% 2mg)。重篤な有害事象および中止につながる有害事象の発生率は両群で同程度であった。

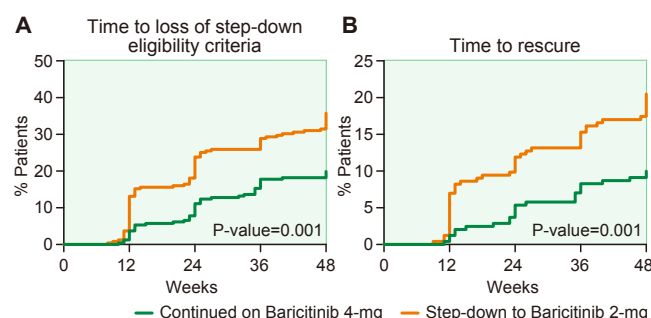
■結論

大規模無作為化盲検第3相試験においてバリシチニブ4mgで持続的にLDA/REMに導入した後のRA管理の



【図1】48週目までのステップダウン効果

CDAI(A), SDAI(B), DAS28-CRP(C)およびDAS28-ESR(D), DMARD-IR(RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON)分析セット。値は平均値。グループ間のベースラインからの変化の差に基づくP値。ステップダウンサブスタディで48週間を完了した患者、または中止されなければ48週間を完了したであろう患者。* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ 対バリシチニブ4mg継続群。CDAI, 臨床疾患活動性指標。DAS28-CRP, C反応性蛋白に基づく28関節の疾患活動性スコア。DAS28-ESR, 赤沈値に基づくDAS28。DMARD-IR, 疾患修飾性抗リウマチ薬不応。SDAI, 簡易疾患活動性指数。



【図2】48週目までのステップダウン効果

RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON分析セットでの再発率。ステップダウンサブスタディで48週間を完了した患者、または中止されなければ48週間を完了したであろう患者。P値はウィルコクソン検定による。パネル(A), 再発はRA-BUILD, RA-BEAMまたはRA-BEACONに由来するDMARD-IR患者で漸減適格基準の喪失またはCDAI >10 と定義した。パネル(B), 再発はレスキューと定義した。* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ 対バリシチニブ4mg継続群。CDAI, 臨床疾患活動性指標。DMARD-IR, 疾患修飾性抗リウマチ薬不応。

Keywords バリシチニブ, 関節リウマチ, 低疾患活動性, 寛解, 減量

[本文目次](#)

維持は、2mg漸減群よりも4mg継続群で多数に認められた。それにもかかわらず、2mgに漸減したほとんどの患者はLDA/REMを維持するか、必要時には4mgに増量することで再びLDA/REMに戻すことができた。

■コメント■

一部の生物学的製剤同様、低疾患活動性/寛解を達成し長期維持後のバリシチニブ漸減、再燃後の漸増が治療選択肢の一つになり得ることが示された。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷正人

*バリシチニブの本邦における承認効能効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」です。

薬物動態反応解析により，関節リウマチや乾癬性関節炎においてインターロイキン17AがABT-122の有効性に寄与しているという証拠は示さず

Exposure-response analyses demonstrate no evidence of interleukin 17A contribution to efficacy of ABT-122 in rheumatoid or psoriatic arthritis

Khatri A, Klünder B, Peloso PM, and Othman AA

Rheumatology 58 : 352-360, 2019

© The Author(s) 2018.

■ 目的

関節リウマチ (RA) と乾癬性関節炎 (PsA) は，異なる臨床的特徴と重複しながらも異なる病態生理に基づく慢性，自己免疫性，炎症性の疾患である。ABT-122は，TNF- α と IL-17A の両方を中和する二重可変ドメイン免疫グロブリンである。本研究の目的は，RA 患者または PsA 患者における ABT-122 第2相試験を用いて，TNF- α のみを中和するアダリムマブと比較した ABT-122 の薬物動態反応関係を特徴付けることである。

■ 方法

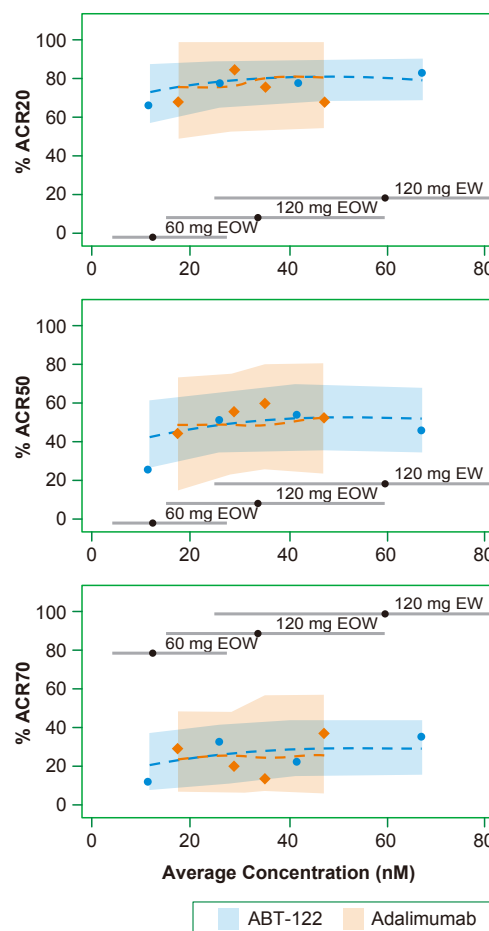
患者は，隔週60mgから最大週240 mgまでの範囲の ABT-122，隔週40mgのアダリムマブ，またはプラセボ (PsA 患者のみ) を12週間投与された。ABT-122 またはアダリムマブの血清濃度と RA または PsA 患者の関節炎 (ACR20, ACR50 および ACR70) および PsA 患者の乾癬病変 (PASI50, PASI75 および PASI90) の経過との関係は，非線形混合効果マルコフモデル化アプローチを用いて特徴付けた。

■ 結果

合計221例のRA患者および240例のPsA患者が分析に含まれた。同程度の暴露量では，ABT-122とアダリムマブの間で有効性の違いはなく，マルコフモデルに基づく異なる有効性エンドポイントの有効性の推定値に ABT-122 とアダリムマブの間に一貫した差はなかった (図)。ABT-122 の有効性は，RA 患者では隔週120mg 用量に関連する暴露でプラトーに達し，これはアダリムマブ隔週40mgの暴露に匹敵し，PsAを有する患者においては最低毎週120mgの用量でプラトーに達した。

■ 結論

ABT-122 に対する薬物動態反応の解析により，RA および PsA 患者におけるアダリムマブの薬物動態反応と差を認めなかった。全体として，IL-17経路の阻害が TNF- α 阻害の存在下でさらなる利益をもたらしたという明確な証拠はなかった。



【図】 RA患者を対象とした試験におけるABT-122またはアダリムマブの血清濃度と12週目のACR反応との関係

記号(青，オレンジ)は，各暴露(C_{avg})四分位におけるACR20，ACR50およびACR70反応を達成した患者の観察された割合を表す。点線と網掛けの部分は，モデルベースの予測中央値と95%の予測区間(PI)を表す(2.5パーセンタイルと97.5パーセンタイル)。黒丸および線は，各用量レベルでの患者の95% (2.5および97.5パーセンタイル)の投与間隔におけるABT-122 C_{avg} 値の中央値および範囲を表す。 C_{avg} ：平均血清濃度。EOW：隔週。EW：毎週。

■ コメント ■

RA または PsA を対象とした ABT-122 のさらなる臨床開発が中止された根拠が示された論文である。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

関節リウマチの発症前段階におけるB細胞療法の効果：PRAIRI試験

Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study

Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJE, van Tubergen A, Janssen M, de Hair M, Hansson M, de Vries N, Zwinderman AH, and Tak PP

Annals Of The Rheumatic Diseases 78 : 179-185, 2019

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

■目的

我々は、過去に炎症性関節炎を経験したことがなく、自己抗体陽性の関節リウマチ（RA）を発症する危険性のある例におけるB細胞療法の効果を検討し、関節炎発症を予測するバイオマーカーについて調査することを目的とした。

■方法

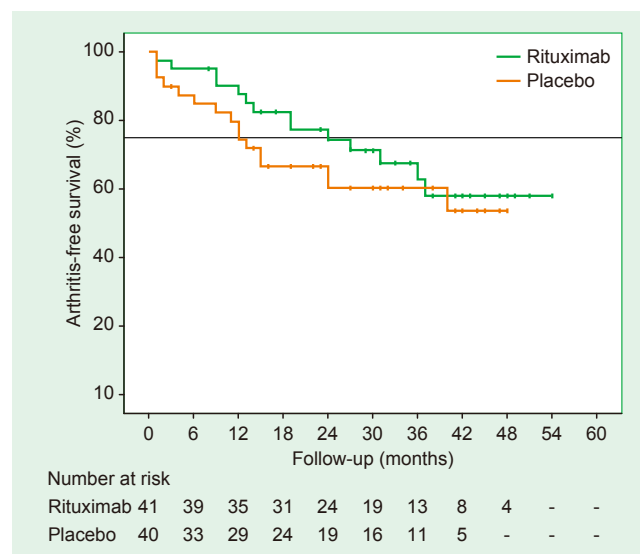
抗シトルリン化ペプチド抗体およびリウマトイド因子の両方が陽性であるが関節炎を伴わない患者について、1,000mgのリツキシマブ*またはプラセボの単回投与を受ける無作為化二重盲検プラセボ対照試験に組み込んだ（リツキシマブ群41例、プラセボ群40例、男性比率はそれぞれ32%, 40%, 平均年齢はそれぞれ53.0歳, 52.5歳）。

■結果

81例が治療を受け、平均29.0（0～54）ヵ月間追跡調査を行い、その間に30/81（37%）例が関節炎を発症した。12ヵ月時点で、プラセボ治療群における関節炎発症リスクは40%であり、リツキシマブ治療群において関節炎発症リスクは55%減少した（HR 0.45, 95% CI 0.154～1.322）。症例の25%が関節炎を発症した時点で、リツキシマブ治療はプラセボ治療と比較して12ヵ月の関節炎発症の遅延を誘導した（ $p < 0.0001$ ）（図）。ベースラインでの赤血球沈降速度および抗シトルリン化- α エノラーゼペプチド1抗体の存在が関節炎発症の有意な予測因子であった。

■結論

1,000mgのリツキシマブの単回投与は、RAを発症する危険性がある例における関節炎の発症を有意に遅延させ、自己抗体陽性RAの関節炎の発症前にB細胞が病因学的役割をになっている可能性を示した。



【図】関節炎発症という主要評価項目に関するカプラン-マイヤー生存曲線。月ごとの経時的な無関節炎生存率(%)を示す。25パーセンタイルにおいて、プラセボを投与された群（オレンジ）とリツキシマブ（緑）を投与された群との間に12ヵ月の差が観察された（黒いライン）。各追跡調査時点で各群においてリスクがある例の数をグラフの下に示し、追跡調査は関節炎の発症後に中止した。

■コメント■

RA発症の機序にB細胞が関与していることを臨床的に示した研究でとても興味深い。また、発症前にリツキシマブの単回投与にて発症を制御できる可能性を示しているとともに、発症リスク因子も明らかにしており、リスク因子を有する例に対しては発症後に治療介入するより医療経済的にも有用である可能性が示唆された。どの段階での介入がリスクベネフィットの観点から最適か今後更なる検証を要する。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂文章

*リツキシマブは関節リウマチに対して本邦未承認

ヒト骨格系幹細胞の同定

Identification of the human skeletal stem cell

Chan CKE, Gulati GS, Sinha R, Tompkins JV, Lopez M, Carter AC, Ransom RC, Reinisch A, Wearda T, Murphy M, Brewer RE, Koepke LS, Marecic O, Manjunath A, Seo EY, Leavitt T, Lu W-J, Nguyen A, Conley SD, Salhotra A, Ambrosi TH, Borrelli MR, Siebel T, Chan K, Schallmoser K, Seita J, Sahoo D, Goodnough H, Bishop J, Gardner M, Majeti R, Wan DC, Goodman S, Weissman IL, Chang HY, and Longaker MT

Cell 175 : 43-56 e21, 2018

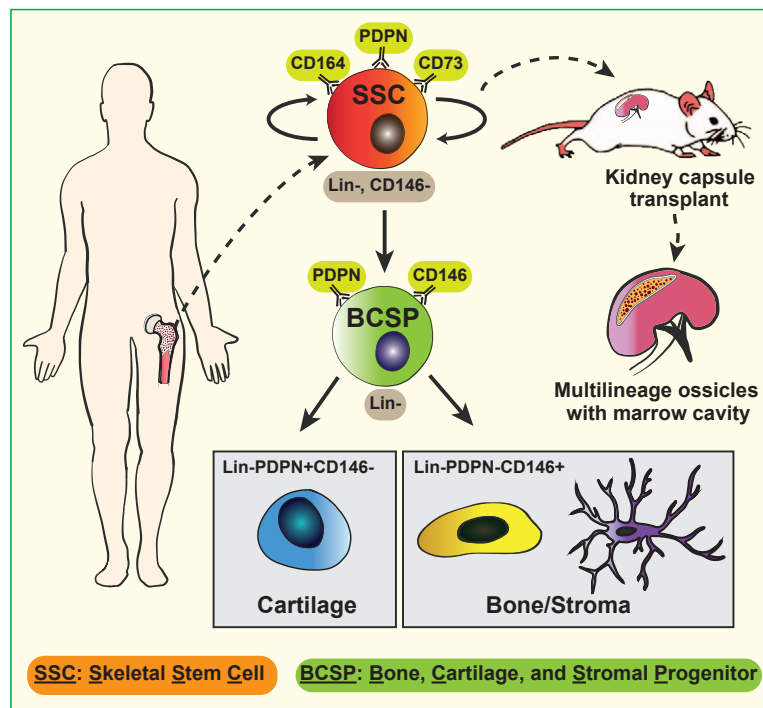
© 2019 Elsevier Inc.

背景

これまでに、マウス骨格系幹細胞 (mSSC) が同定されてきたが、ヒト骨格系幹細胞 (hSSC) の実態などは不明のままであった。

方法と結果

まず、著者らは17週齢のヒト胎児大腿骨から成長板と骨幹部の細胞を採取し、1細胞RNAシーケンシング (scRNA-seq) により、mSSCやその直下のマウス骨軟骨間質前駆細胞 (mBCSP) と相同性を有する細胞の同定を試みた。胎児骨を増殖層の半分ずつ (P1とP2)、前肥大層の半分ずつ (p-H1とp-H2)、肥大層の半分ずつ (H1とH2)、骨幹の7つの領域に分離し、これらの領域を別々に機械的・酵素的処理によって分離し、非造血 (CD45⁻CD235a⁻) 細胞のscRNA-seq解析を行った。mSSCやmBCSPで特異的に発現し、それらの下流の細胞では発現しない遺伝子セットの発現パターンを解析すると、他の領域と比較してp-H2およびH1の細胞は、mSSC/mBCSP特異的遺伝子のヒトオルソログを有意に高く発現していた。さらに、各領域における細胞表面タンパク質をコードする遺伝子発現の比較解析によって候補マーカーを選定し、フローサイトメトリー解析により、CD45、CD235a、TIE2、CD31、PDPN、CD146、CD73、CD164、およびTHY1を各層の細胞を分離するためのマーカーとして同定した。PDPNは主に成長板および肥大層で、CD146は主に骨幹部で発現し、さらにPDPN⁺CD146⁺の細胞もp-H2、H1/H2に存在していた。CD73およびCD164はどちらもp-H2、H1/H2で多く存在した。p-H2/H1の領域はPDPN、CD73、CD164を高発現し、CD146が低発現であり、その他の遺伝子の発現パターンも考慮した上で著者らは、PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺細胞にhSSCの特性を示す細胞が多く含まれると仮定した。これらの細胞はp-H2、H1/H2において多く存在し、骨幹部では消失する。



【図】PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺は自己複製能と多分化能を有するヒト骨格系幹細胞を標識する。

骨格形成能を*in vivo*で評価するため、著者らはPDPN、CD146、CD73、CD164、THY1の発現に基づいて7つの異なる集団をFACSにより単離し、NSG免疫不全マウスの腎被膜下に移植したところ、PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺およびPDPN⁺CD146^{lo}の2つは多能性で軟骨内骨化が誘導された。残りの細胞サブセットは単能性で、(1) PDPN⁻CD146⁺THY1^{hi}とPDPN⁻CD146⁺THY1^{lo}の2つの骨形成性サブセット(ヒト骨前駆細胞、hOP)と、(2) PDPN⁺CD146⁻CD73⁻CD164⁺、PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁻、PDPN⁺CD146⁻CD73⁻CD164⁻の3つの軟骨形成性サブセット(ヒト軟骨前駆細胞、hCP)の2つに分類された。これらのうち、PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺サブセットは、*in vitro*でのコロニー形成能が高く、軟骨細胞系や骨芽細胞系の細胞が含まれ、連続的な2次、3次のコロニー形成が可能であった。以上の結果は*in*

*vivo*で免疫不全マウスの腎被膜下に移植した場合も同様であったことから、自己複製性の多能性骨格系幹細胞としての胎児成長板由来PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺細胞の性質が明らかになり、このサブセットを推定hSSCとした。さらに、他サブセットへの分化能を評価したところ、推定hSSCのみが他のPDPN⁺CD146^{lo}やPDPN⁻CD146⁺, PDPN⁺CD146⁻CD73^{+/}-CD164^{+/}-細胞に*in vitro*および*in vivo*で分化し、脂肪形成能は示さないことも確認された。さらに、レンチウイルスにより推定hSSCを複数の異なる蛍光タンパク質で無作為に標識し免疫不全マウスに移植すると、クローン性に標識された推定hSSCが被膜下でそれぞれ軟骨と骨を形成したことから、推定hSSC画分が軟骨形成性および骨形成性サブセットに分化可能で、骨格系分化系統の頂点にあるhSSCの性質を有する細胞を多く含むことが示された。

次に著者らはヒトにおける骨格損傷のhSSCに対する影響をマウスで評価するために、ヒト胎児由来指節骨を骨膜とともに5日齢の免疫不全マウスに移植し、新たなヒト骨異種移植モデルを確立した。移植後、皮質骨にドリルによって局所的損傷を引き起こすと、同じ骨の非損傷領域と比較して、hSSCの有意な局所的増殖が誘導された。また、骨折したヒトの骨由来細胞でもhSSCの割合が著しく上昇していたことから、マウスにおけるmSSCの骨折誘導性の増殖と同様、骨格損傷に応答してhSSC増殖が誘導されることが示された。

hSSCを腎被膜下移植すると骨・軟骨に加えて骨髓腔が形成されることから、hSSCが骨格系由来の造血支持細胞に分化する可能性を検討した。hSSCおよびhSSC由来細胞がヒト造血幹細胞(hHSC)を機能的に維持することができるかどうかを確かめるため、ヒト胎児由来hSSC, hBCSP (PDPN⁺CD146⁺), hOPを用いて臍帯血由来hHSC (Lin⁻CD34⁺CD38⁻THY1^{lo}CD45RA⁻)と共培養を行い、免疫不全マウスに移植したところ、hHSCのみで培養した場合はほとんど生着しなかったが、骨格系前駆細胞ポピュレーションと共培養したhHSCは生着した。

次に、mSSCが胎仔、新生仔、成体のいずれにおいても同様の表面マーカーにより単離されたことから、著者らはヒト胎児由来以外のhSSCを調べた。成人ヒト大腿骨頭から単離した非造血・非血管内皮細胞、もしくは骨格系に分化誘導したヒト単球由来iPSCを調べたところ、PDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺細胞が含まれ、これらの細胞は*in vitro*で骨芽細胞および軟骨細胞に分化し、*in vivo*で免疫不全マウスに移植すると骨髓腔を含む骨を形成した。次に、著者らはBMP2を含むマトリゲルとヒト脂肪間質を免疫不全マウスの皮下に注射したとこ

ろ、BMP2刺激ヒト脂肪間質(B-HAS)はPDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺やPDPN⁻CD146⁺細胞を含む血管化した異所性小骨を形成した一方、可溶性VEGF受容体を同時に加えてVEGFシグナルを阻害すると、軟骨形成が促進して骨形成が抑制され、PDPN⁺CD146⁻CD73⁻CD164⁺細胞(hCP)が増加することがわかった。

さらに、由来の異なる胎児、成人、B-HAS、およびiPSCから単離されたhSSCの骨格形成能の違いを解析するために、scRNA-seq解析を行った。これらhSSCの主成分分析によって、異なるhSSCが同様のクラスターを形成する一方、iPSC由来hSSCのいくつかはそのクラスターから外れており、hSSCの前駆細胞もしくはより未分化な細胞が含まれる可能性が示唆された。単一hSSCを特異的に解析するため、著者らはscRNA-seqデータを用い、骨発生関連遺伝子やその他のシグナル伝達経路遺伝子セットの発現を解析して単一hSSCの階層的クラスタリングを行い、10個の遺伝子クラスターを同定した。由来の異なるhSSC間の類似性を評価するため、それぞれの相関を分析すると、成人由来hSSCは胎児、B-HAS、iPSC由来のhSSCと比較して、より不均一であることがわかった。胎児由来hSSCはiPSC由来hSSCと最も相関し、B-HAS由来hSSCは成体hSSCと最も相関した。

骨格系に関してマウスとヒトでいくつかの違いが知られている。実際に著者らは、免疫不全マウスに移植したヒト胎児骨が同条件で移植したマウス胎仔骨と比較して著明に大きく成長し、さらにhSSCはmSSCと比較して顕著に大きいCFUを形成することを見出した。これらの結果は、骨格サイズ制御のいくつかの側面が細胞内因性である可能性を示唆している。著者らは遺伝子発現を比較解析するため、ヒト胎児およびマウス胎仔SSCを同様の発生段階で単離してマイクロアレイにより解析し、マウスとヒトの遺伝子発現を標準化された連続スケールで比較した。骨の発生に関連するシグナル伝達経路や遺伝子に絞り比較すると、66.5%以上の遺伝子が両方で発現していた。さらに著者らは、WNT, BMP, Hh, FGF, およびNotch経路を構成する遺伝子や、骨発生に関連した遺伝子セットを解析したところ、mSSCとhSSCの両方で発現する遺伝子の中ではRUNX2, SOX9, OSR2やTWIST1などの骨格形成に深く関わる転写因子が同定された。対照的に、mSSCとhSSCで異なる発現パターンを示した遺伝子のうち、特にWNTシグナル伝達に関連するSOST, CXXC4, DNAJB6がhSSCで発現する一方、mSSCでは発現しないことを発見した。

さらに、著者らはオープンクロマチン部位を同定するために、ヒト胎児およびマウス胎仔SSCのATAC-seq

解析を行った。どちらの細胞でもRUNX2は発現しているにもかかわらず、hSSCでは*SOST*および*DNAJB6*遺伝子座においてRUNX2結合配列を含むオープンクロマチン構造が複数検出された一方、mSSCでは観察されなかった。興味深いことに、ヒト*SOST*または*DNAJB6*（いずれもWNTシグナルを阻害することが報告されている）をレンチウイルスにより過剰発現したmSSCを免疫不全マウスに移植すると、コントロールと比較して有意にサイズの大きい異所性骨を形成した一方、これらのmSSC由来の骨片における骨形成は遅延していた。これらの結果は、骨格幹細胞による骨の種特異的な差異を調節する分子機構の存在を示唆している。最後に著者らは、ゲノムワイド関連解析によって骨密度に関連することが報告されている56のSNPを分析し、これらのうちの1つがhSSCでオープンクロマチン構造を示した*SOST*遺伝子座内のRUNX結合部位を変化させることを見出した。これらの結果から、発生期および成体の両方でSSC特異的な遺伝子が果たす重要な役割が示唆された。

■結論

骨に存在するPDPN⁺CD146⁻CD73⁺CD164⁺細胞はhSSCとしての性質を有する細胞を含む(図)。

■コメント■

最近、骨格系幹細胞に関して重要な結果が複数報告されており、骨格系幹細胞が成長板に存在することが明らかにされている。今後、様々な方法で同定されたこれらの骨格系幹細胞や間葉系幹細胞との関係性・相違や、骨恒常性に対する寄与、骨格系幹細胞が幹細胞性を獲得・維持するメカニズムなどの解明が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

Wnt1 は Lrp5 非依存的に骨形成を促す Wnt リガンドである

Wnt1 is an Lrp5-independent bone-anabolic Wnt ligand

Luther J, Yorgan TA, Rolvien T, Ulsamer L, Koehne T, Liao N, Keller D, Vollersen N, Teufel S, Neven M, Peters S, Schweizer M, Trumpp A, Rosigkeit S, Bockamp E, Mundlos S, Kornak U, Oheim R, Amling M, Schinke T, and David J-P

Science Translational Medicine 10, 2018

© 2018 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science.

背景

Wnt シグナルには古典的経路と非古典的経路があり、発生や分化、増殖などに関わる重要なシグナル伝達経路である。骨においても両経路を介して、骨形成や骨吸収に寄与することがこれまでわかっている。Wnt リガンドはヒト・マウス共に19種類同定されており、ヒト WNT1 遺伝子は骨形成不全症の原因遺伝子として知られている。しかし Wnt1 の受容体や供給細胞についての詳細な分子メカニズムは不明であった。

方法と結果

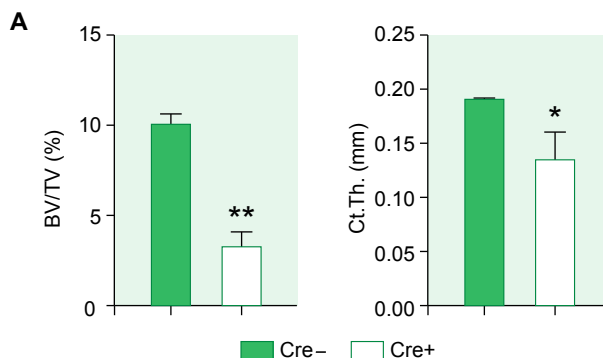
著者らは若年性骨粗鬆症と診断された83名の患者について、骨疾患に関わるゲノム (373 遺伝子のコーディングエクソンを含む) の変異解析を行ったところ、7名の患者において WNT1 遺伝子に変異があることを見出した (表)。さらに分離比解析を用いた家系解析から、これら患者の血縁者4名においても WNT1 変異を確認した (表)。これら11名のうち、9名は低度の外傷性骨折歴を有しており、成人7名の腰椎及び臀部における Z スコアは -2.0 以下であった。WHO の基準 (T スコア -2.5 以下) においても、成人患者9名のうち7名は骨粗鬆症と診断された。高解像度末梢骨定量的 CT (HR-pQCT) より、遠位脛骨及び橈骨の骨量と皮質骨幅は低下傾向にあった。さらに著者らは成人患者1名 (Case #3) の腸骨稜生検で得られた非脱灰切片の組織形態計測を行ったところ、骨パラメータ、骨芽細胞数・破骨細胞数、骨芽細胞面・破骨細胞面はいずれも低く、低骨代謝回転を呈していることが明らかとなった。全ての患者における血清を調べたところ、骨形成関連マーカーであるオステオカルシンと骨特異的アルカリフォスファターゼは相対的に低い値を示した。著者らは多発性骨折の既往歴のある患者1名 (Case #1) に抗 RANKL 抗体デノスマブと PTH 製剤テリパラチドの継続的な投与を行い血清及び尿中の骨代謝マーカーを調べたところ、テリパラチド投与期間でのみ低骨代謝回転状態が改善し、投与5年間で骨折を完全に予防することができた。

次に著者らは Wnt1 における生体内の影響を調べるた

【表】若年性骨粗鬆症 11 名の WNT1 遺伝子座におけるヘテロ接合性変異と骨折の既往歴

Number	Sex	Age	Mutation	Vert. FX (n)	Per. FX (n)
1	F	78	p.Arg235Trp	9	3
2	M	46	p.Arg235Trp	1	>20
3	F	52	p.Arg235Trp	0	1
4	M	7	p.Arg235Trp	0	0
5	F	9	p.Arg235Trp	0	1
6	F	28	p.Val117Gly	0	0
7	M	42	p.Val117Gly/	0	>20
			p.Arg244Tyr		
8	M	32	p.Arg235Trp	0	1
9	F	63	p.Gly252Arg	5	1
10	F	44	p.Gly162Alafs*37	0	3
11	M	56	c.624G>A (splicing)	2	>20

性別、年齢、WNT1 変異遺伝子座、脊椎 (Vert Fx) および周辺部 (Per Fx) 骨折の既往歴



【図】骨芽細胞から供給される Wnt1 は Lrp5 非依存的に骨形成を促進する
A: 骨芽細胞特異的 Wnt1 欠損 ($Wnt1^{fl/fl} \times Runx2-Cre$) マウス大腿骨の骨量と皮質骨幅。

めに、骨芽細胞特異的な Wnt1 欠損 ($Wnt1^{fl/fl} \times Runx2-Cre$) マウス及び破骨細胞の由来となる単球細胞特異的な Wnt1 欠損 ($Wnt1^{fl/fl} \times Lyz2-Cre$) マウスを作製したところ、 $Wnt1^{fl/fl} \times Lyz2-Cre$ マウスは野生型マウスと比較して骨の表現型に差は見られなかった一方、 $Wnt1^{fl/fl} \times Runx2-Cre$ マウスは加齢に伴い骨折が多発した。また、大腿骨の海面骨量と皮質骨幅が減少し (図 A)、3 点曲げ試験より骨の脆さは増加していた。続いて著者らは Wnt1 過剰発現による生体内の影響を調べるために、ド

キシサイクリン (Dox) 誘導型の Wnt1 トランスジェニック (Tg) マウスを作製した。このマウスは *Colla1* プロモーター下でテトラサイクリントランスアクチベーター (tTA) の発現が制御されていることから、骨芽細胞など *Colla1* 発現細胞にて、Dox 存在下で Wnt1 の発現抑制あるいはDox 非存在下で Wnt1 が発現上昇する (Tet-off Wnt1 Tg) マウスである。Dox を抜いて2日後の Tet-off Wnt1 Tg マウス (6週齢) の長骨と頭蓋骨で Wnt1 が mRNA レベルで高発現し、血清中の Wnt1 タンパク質レベルはDox を抜いて9週後 (12週齢) で有意に上昇し、骨密度は著しく増加していた。Wnt1 誘導後3週 (6週齢) および9週 (12週齢) でともに、大腿骨の骨量、骨梁幅、骨梁数および皮質骨幅は有意に増加していた (図B)。さらに本 Tg マウスは骨周囲長あたりの破骨細胞数、破骨細胞面に有意な変化は認められなかったが、骨周囲長あたりの骨芽細胞数、骨芽細胞面、石灰化速度、骨形成速度は亢進していた。本 Tg マウスは老齢時 (Wnt1 誘導後9週, 1年齢) においても骨形成能は著しく亢進していた。興味深いことに、Wnt1 誘導後1週 (6週齢) 時でも本 Tg マウスは骨形成能が有意に上昇していたことから、Wnt1 は生体内において即時的に作用する重要な Wnt リガンドであることが示唆された。

最後に著者らは Wnt1 の刺激が Lrp5 を介しているか調べるために、Lrp5 欠損 (*Lrp5*^{-/-}) マウスと Tet-off Wnt1 Tg マウスを交配し、得られた (Wnt1 Tg : *Lrp5*^{-/-}) マウスを解析したところ、骨形成能は Wnt1 Tg マウスと同程度であった (図C)。したがって、Wnt1 は別の共受容体を介してシグナルを伝えている可能性が示唆された。

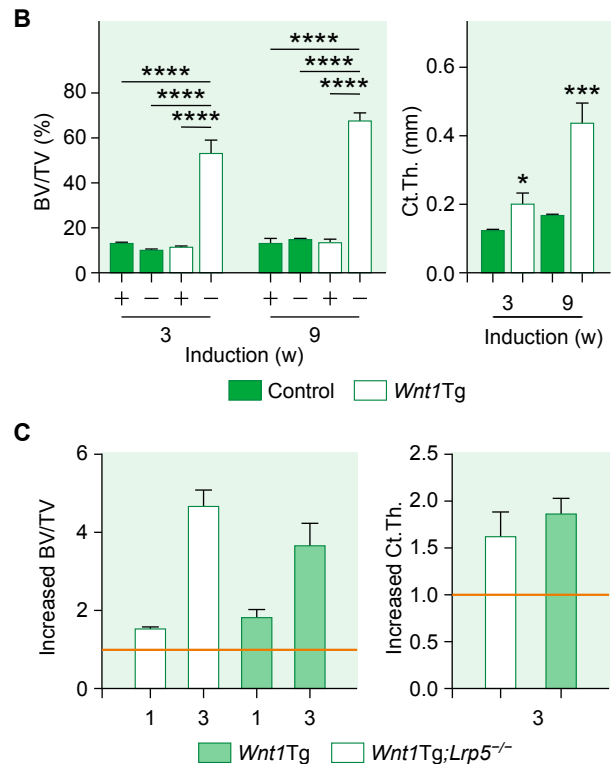
■結論

骨芽細胞から供給される Wnt1 は骨形成において非常に重要な因子であり、Lrp5 非依存的にシグナル伝達することが明らかとなった。

■コメント■

どの共受容体によって Wnt1 のシグナルが制御されているのか、今後の詳細な解析が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 佐々木 文之



【図】 B : Wnt1 誘導 (3 および 9 週) 後, Wnt1 過剰発現 (Wnt1 Tg) マウス大腿骨の骨量と皮質骨幅, C : Wnt1 誘導 (1 および 3 週) 後, Wnt1 Tg マウスと Lrp5 欠損 (*Lrp5*^{-/-}) した Wnt1 Tg (Wnt1 Tg : *Lrp5*^{-/-}) マウスの骨量と皮質骨幅の増加率の比較。

膜性骨化を担う外骨膜幹細胞の発見

Discovery of a periosteal stem cell mediating intramembranous bone formation

Debnath S, Yallowitz AR, McCormick J, Lalani S, Zhang T, Xu R, Li N, Liu Y, Yang YS, Eiseman M, Shim JH, Hameed M, Healey JH, Bostrom MP, Landau DA, and Greenblatt MB

Nature 562 : 133-139, 2018.

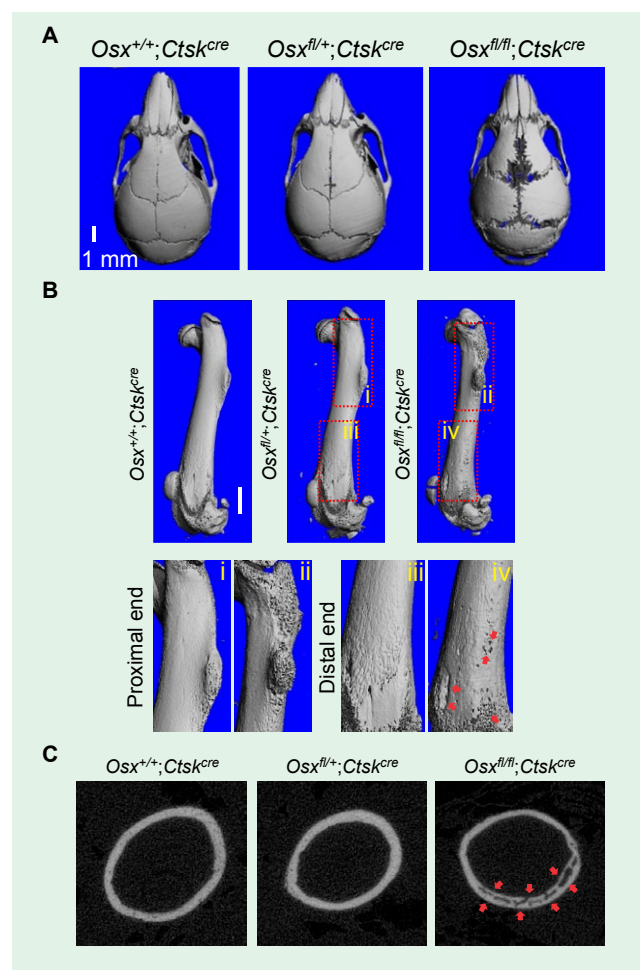
© 2018 Springer Nature Limited. All rights reserved.

背景・目的

皮質骨は内側で骨髄に接する内骨膜と外側を覆う外骨膜から構成される。骨形成は間葉系幹細胞を起源とする骨芽細胞により制御されるが、内骨膜の骨形成を担う骨髄間葉系幹細胞については、これまで精力的に研究が行われてきた。しかし、外骨膜の骨形成に関与する間葉系幹細胞については不明な点が多い。本研究では破骨細胞特異的な遺伝子欠損マウスの作製に用いるカテプシンK-Creマウスの解析から発見された骨膜幹細胞について報告している。

結果

1. カテプシンK-Cre (*Ctsk^{cre}*) と *Rosa26^{mT/mG}* マウスを交配させ、カテプシンK発現細胞をGFPでラベルしたレポーターマウスを作製した。骨組織におけるGFP発現細胞（以下CTSK-mGFP細胞）の分布を解析したところ、内骨膜のみならず外骨膜にもCTSK-mGFP細胞が検出された。
2. 内骨膜のCTSK-mGFP細胞はTRAP染色陽性の破骨細胞であった。一方、外骨膜におけるCTSK-mGFP細胞はI型コラーゲン陽性であることが、免疫組織染色より明らかとなった。
3. 外骨膜に局在するCTSK-mGFP細胞を分離しFACSにより表面細胞マーカを検討した結果、GFP陽性細胞の大部分は非血球系 ($CD45^{-}$, $TER119^{-}$) 非血管内皮系 $CD31^{-}$ の間葉系細胞であることが示された。
4. さらに詳細な解析の結果、CTSK-mGFP細胞は $CD200^{+}CD105^{-}$ の外骨膜幹細胞（以下PSCs）と2種類の外骨膜前駆細胞 ($CD200^{-}CD105^{-}$ のPP1および $CD105^{+}CD200^{variable}$ のPP2) の3つの細胞ポピュレーションに分類されることが明らかとなった。
5. PSCs, PP1およびPP2は骨髄間葉系幹細胞の細胞マーカーである $CD146$ 、レプチン受容体 (LEPR) および $CD140a$ を発現していた。そこでこれら細胞における自己複製能および多分化能を検討した結果、PSCsのみが連続的な移植による自己複製能と間葉



【図】カテプシンK発現細胞特異的に *Osterix* 遺伝子を欠損させたマウス (*Osx^{fl/fl};Ctsk^{cre}*) およびそのコントロールマウス (*Osx^{+/+};Ctsk^{cre}* および *Osx^{fl/+};Ctsk^{cre}*) の骨の表現型の解析
Osx^{fl/fl};Ctsk^{cre} マウスは、頭蓋骨の低石灰化(A)、外骨膜表面の不均一化(B)、皮質骨内の空洞(C)など特徴的な骨形成不全を示す。

球 (*mesosphere*) を形成し、さらには骨芽細胞、軟骨細胞および脂肪細胞へと分化する多分化能を有することが判明した。

6. CTSK-mGFP細胞は、膜性骨化が主体の頭蓋骨縫合部において非常に多く認められた。CTSK-mGFP細胞におけるPSCsの割合は、外骨膜で4.37%であったのに対し、頭蓋縫合部では31.1%であった。

7. カテプシンKを発現しない骨髄間葉系幹細胞（以下 non-CTSK MSCs）およびPSCsを腎臓被膜下に移植し骨形成能を検討した。その結果 non-CTSK MSCsは軟骨細胞を経て骨組織を形成する軟骨内骨化を遂行したのに対し、PSCsはダイレクトに骨芽細胞へと分化する膜性骨化により骨組織を形成した。
8. RNA-seqによりPSCsとnon-CTSK MSCsの遺伝子発現解析を行った結果、骨形成に関与する *Runx2* や *Sox9*、さらには幹細胞性に関与する *Myc* および *Klf4* については同程度の発現が認められた。一方、PSCsには *Wnt5a*, *PTH1r* および *Nanog* などの遺伝子群が高発現していたことから、PSCsは骨髄間葉系幹細胞とは異なる遺伝子発現シグネチャーを示すことが明らかとなった。
9. PSCsの重要性をさらに検討するために、カテプシンK発現細胞特異的に *Osterix* 遺伝子を欠損させたマウス（以下 *Osx^{fl/fl};Ctsk^{cre}* マウス）を作製し、解析を行った。その結果、*Osx^{fl/fl};Ctsk^{cre}* マウスは、頭蓋骨の低石灰化、外骨膜表面の不均一化、皮質骨内の空洞など特徴的な骨形成不全を示した（図）。一方、TRAP染色陽性の破骨細胞数や海綿骨量に有意な差は認められなかった。
10. マウス骨折モデルを用いて骨折治癒過程におけるPSCsの関与を検討した結果、骨折8日後においてCTSK-mGFP細胞の集積が認められ、骨折部位の軟骨細胞のおよそ半分がGFP陽性細胞であった。
11. 骨折部位よりPSCsを分離・回収した後、腎臓被膜下に移植し骨形成能を検討したところ、驚くことに軟骨内骨化により骨形成を行うことが明らかとなった。
12. *Osx^{fl/fl};Ctsk^{cre}* マウスはコントロールマウスに比較して、骨折治癒が顕著に遅延した。
13. ヒトの外骨膜においても、カテプシンK陽性かつCD200陽性の細胞が存在することが免疫組織染色により確認された。さらに、ヒト外骨膜からCD200⁺CD105⁻の間葉系細胞を採取しその細胞特性を検討した結果、マウスのPSCs同様に多分化能を示し、腎臓被膜下に移植すると膜性骨化を介して骨組織を形成することが明らかとなった。

■コメント■

従来破骨細胞の特異的マーカーとされてきたカテプシンKが外骨膜に存在するユニークな間葉系幹細胞にも発現されていることを見出し、その幹細胞が膜性骨化に重要な役割を演じることを明らかにした非常に興味深い研究である。皮質骨のリモデリング制御は骨粗鬆症治療において重要な目標であり、外骨膜幹細胞を標的として皮質骨の厚みを増すような骨粗鬆症治療が可能になると期待される。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

■結論

外骨膜に存在するカテプシンK陽性の間葉系幹細胞は、生理的条件下では膜性骨化を介した骨形成、また骨折時には軟骨内骨化による仮骨形成に重要であることが明らかとなった。さらに、ヒトの外骨膜においても骨膜幹細胞の存在が確認された。

SF-デフェロキサミン*は骨集積性を持つ血管新生誘発剤であり、エストロゲン欠乏マウスの骨量減少を抑制する

SF-deferoxamine, a bone-seeking angiogenic drug, prevents bone loss in estrogen-deficient mice

Guo C, Yang K, Yan Y, Yan D, Cheng Y, Yan X, Qian N, Zhou Q, Chen B, Jiang M, Zhou H, Li C, Wang F, Qi J, Xu X, and Deng L

Bone 120 : 156-165, 2019

© 2018 Published by Elsevier Inc.

背景

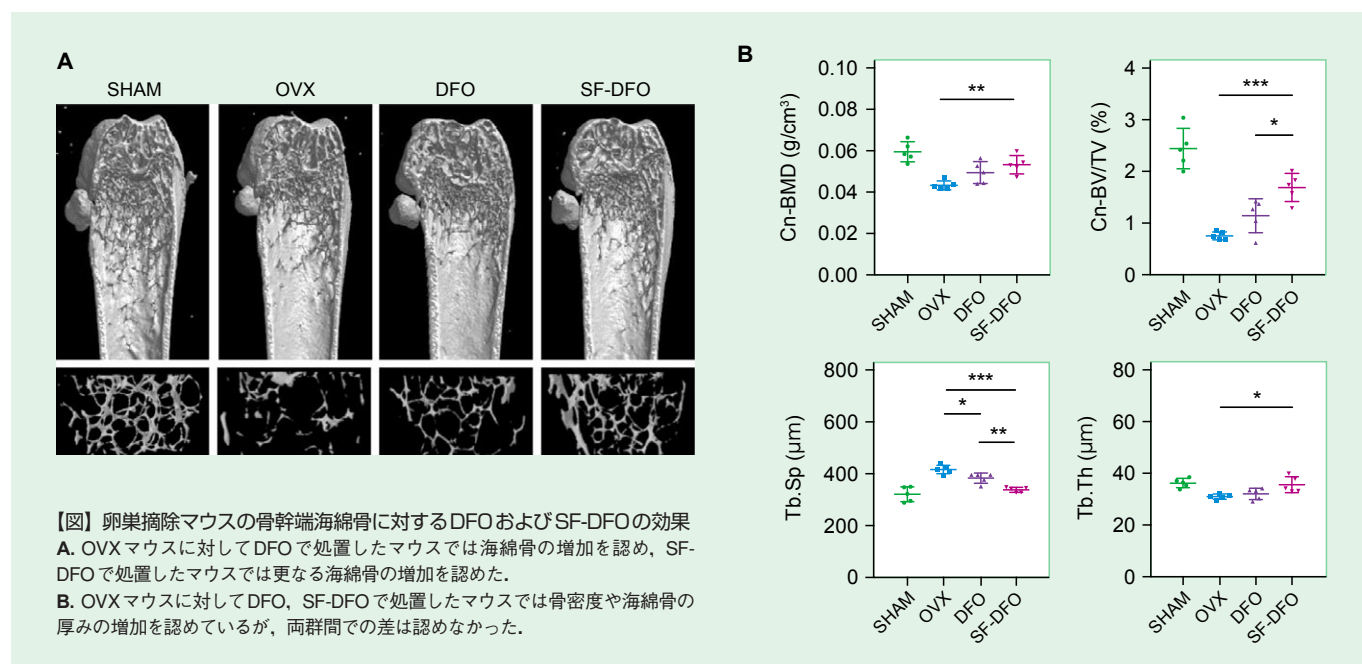
デフェロキサミン (deferoxamine: DFO) は鉄キレート剤であり、サラセミアやヘモクロマトーシスのような鉄沈着性疾患の治療に利用される。近年、DFOがプロリン水酸化酵素 (proline hydroxylase: PHD) の活性を抑制することにより、低酸素誘導因子 (hypoxia-induced factor : HIF) のシグナルを活性化させ血管新生を誘導することが明らかとなってきた。また著者らは以前にHIFを分解するpVon Hippel-Lindau: pVHLをマウスで骨芽細胞特異的にノックアウトすることで著明な骨形成促進が起こることを確認している (*J Clin Invest.* 2007; 117:1616-26)。よってDFOの骨形成促進剤としての効果が期待されるが、臨床研究では高濃度のDFOは蓄積する臓器に毒性を示すことが分かっている。そこで筆者らはDFOと骨集積性を持つイミノ2酢酸 (iminodiacetic acid : IDA) を結合したSF-DFOを作成し、この薬剤が骨特異的な血管新生作用や、卵巣摘除による骨量減少の抑制、骨以外の臓器での毒性の軽減を示すかを検討した。

方法

著者らはまずマウス初代骨芽細胞とヒト内皮細胞系細胞 (HUVEC) においてSF-DFOがDFOと同等のHIFの活性化と血管新生作用があることを確認した。また雌雄マウスでのSF-DFOとDFOの骨集積性を大腿骨と椎体骨で比較し、SF-DFOが24時間以上にわたり骨に集積するのに対して、DFOが24時間後には骨にはほぼ存在しないことを確認した。以上の結果を確認したうえで、卵巣摘除 (ovariectomized : OVX) マウスにDFO (40mg/kg) もしくはSF-DFO (55.4mg/Kg) を4週間連日腹腔内投与し、骨への影響を大腿骨骨幹端のマイクロCTなどで比較した。また他臓器への毒性は病理所見で確認している。

結果

骨吸収マーカーである血清CTX-Iや骨幹端での破骨細胞数はOVX, OVX-DFO, OVX-SF-DFOの間で差がなく、DFOは骨吸収へは影響がほとんどないと推測された。骨幹端における海綿骨の厚みや、骨密度ではOVX



Keywords 骨粗鬆症, デフェロキサミン, HIF, 血管新生, drug delivery system

[本文目次](#)

群と比較してOVX-SF-DFOで有意な増加を認めたが、OVX-DFO、OVX-SF-DFOの間で有意差を認めるには至らなかった(図AB)。しかし、骨形成マーカーである血清PINPや骨幹端における血管量(α -SMAに対する免疫染色で同定)や骨芽細胞数はOVX-SF-DFO群においてOVX-DFO群より高値であり(図C)、同部位の海綿骨量もOVX-SF-DFO群がOVX-DFO群と比較して多く、IDAと結合させたことによる骨集積性のメリットが明らかとなった。皮質骨関連のデータや骨強度でも、OVX群と比較してOVX-DFO、OVX-SF-DFO群では改善を認めたが、OVX-DFO、OVX-SF-DFO群間の有意差は認められなかった。一方、OVX-DFO群で認められた肝臓や腎臓、脾臓での炎症細胞浸潤やCD45陽性細胞の増加は、OVX-SF-DFO群では認められなかった。

■結論

SF-DFOでは骨集積性により他臓器への毒性が抑制されており、血管減少を伴う骨粗鬆症の有効な予防薬、治療薬となる可能性が示唆された。

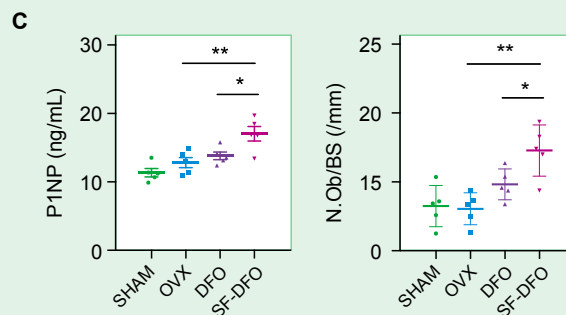
■コメント

これまでに骨粗鬆症の病態を説明する上であまり注目されていなかった骨での血管新生促進による骨粗鬆症の予防および治療の可能性を、骨集積性を持たせたSF-DFOによって示した報告である。実際に、閉経後骨粗鬆症では毛細血管数が減っていることや(Bone, 2009; 45:711-715)、骨の手術後では局所の血流が低下するためにその部分での骨密度減少が生じることがすでに示されている(Trends Cardiovasc Med. 2000; 10:223-228)。よって骨局所での血管新生を促進することで、これらの要因によって生じる骨密度減少を部分的に予防、治療できるという考えは理に適っている。

本検討において個人的に非常に興味深いと思った点は、マウスへのDFOないしSF-DFOの投与により骨吸収マーカーは通常のOVXマウスと比較して変化がないものの、骨形成マーカーはいずれも上昇しているということである。骨形成において局所の中心的な調節因子であるsclerostinの発現が、DFO/SF-DFOの投与により海綿骨の骨細胞で低下しているか否かを確認することで、HIFとsclerostinとの関係、もしくはsclerostinを介さない骨形成の新たなメカニズムなどが明らかとなるかも知れず、今後の更なる研究の進展に期待がかかる。

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

*デフェロキサミンの本邦における承認公認効果は「下記疾患における尿中への鉄排泄増加:原発性ヘモクロマトーシス, 続発性ヘモクロマトーシス」であり、「骨粗鬆症」は含まれません。



C. OVX マウスに対してDFO, SF-DFOで処置したマウスでは血清P1NPや骨幹端での骨芽細胞数の増加を認め、両群間でもSF-DFOで有意な増加を認めた。

マクロファージはLRP1などの分泌因子によって骨折治癒を促進する

Macrophage cells secrete factors including LRP1 that orchestrate the rejuvenation of bone repair in mice

Vi L, Baht GS, Soderblom EJ, Whetstone H, Wei Q, Furman B, Puvindran V, Nadesan P, Foster M, Poon R, White JP, Yahara Y, Ng A, Barrientos T, Grynepas M, Mosely MA, and Alman BA

Nature Communications 9 : 5191, 2018

© The Author(s) 2018

背景

加齢に伴い免疫機能は変化し、その結果高齢者においては免疫応答の低下、炎症性素因の増大、自己免疫リスクの増大などが起こる。これらの兆候は免疫老化と総称され、近年注目されている。また、高齢者においては、サルコペニアや骨粗鬆症といった運動器疾患やそれに伴う骨折も高い頻度で認められる。高齢者においては骨折治癒の遅延が起こりうるが、そのメカニズムには不明な点が多い。著者らはマクロファージ機能の老化に伴う変化に着目した。

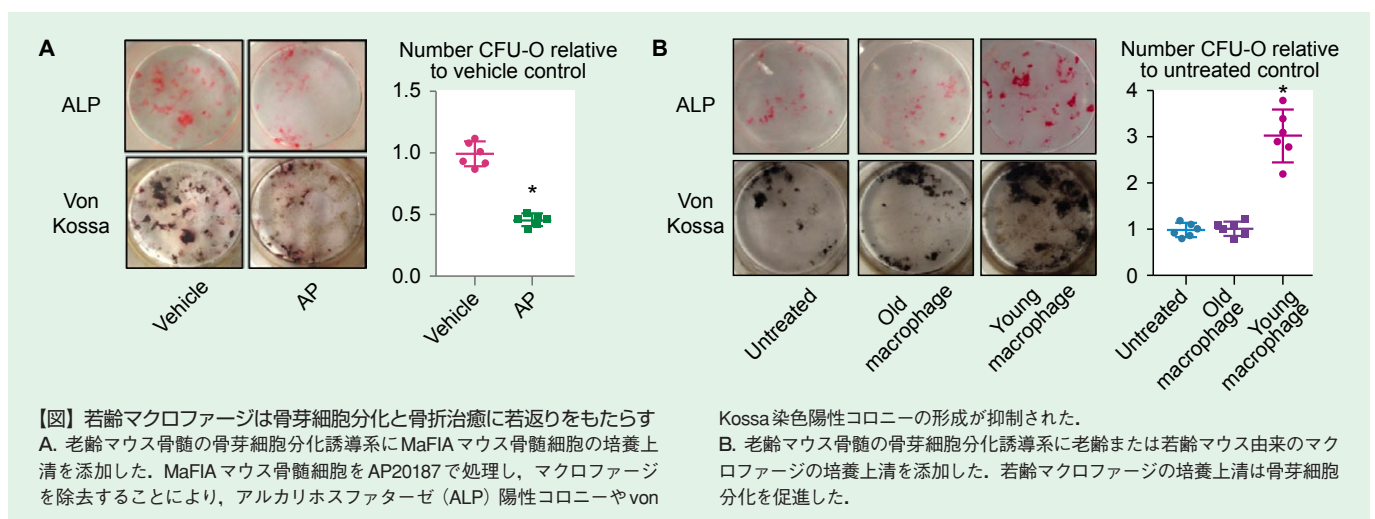
方法と結果

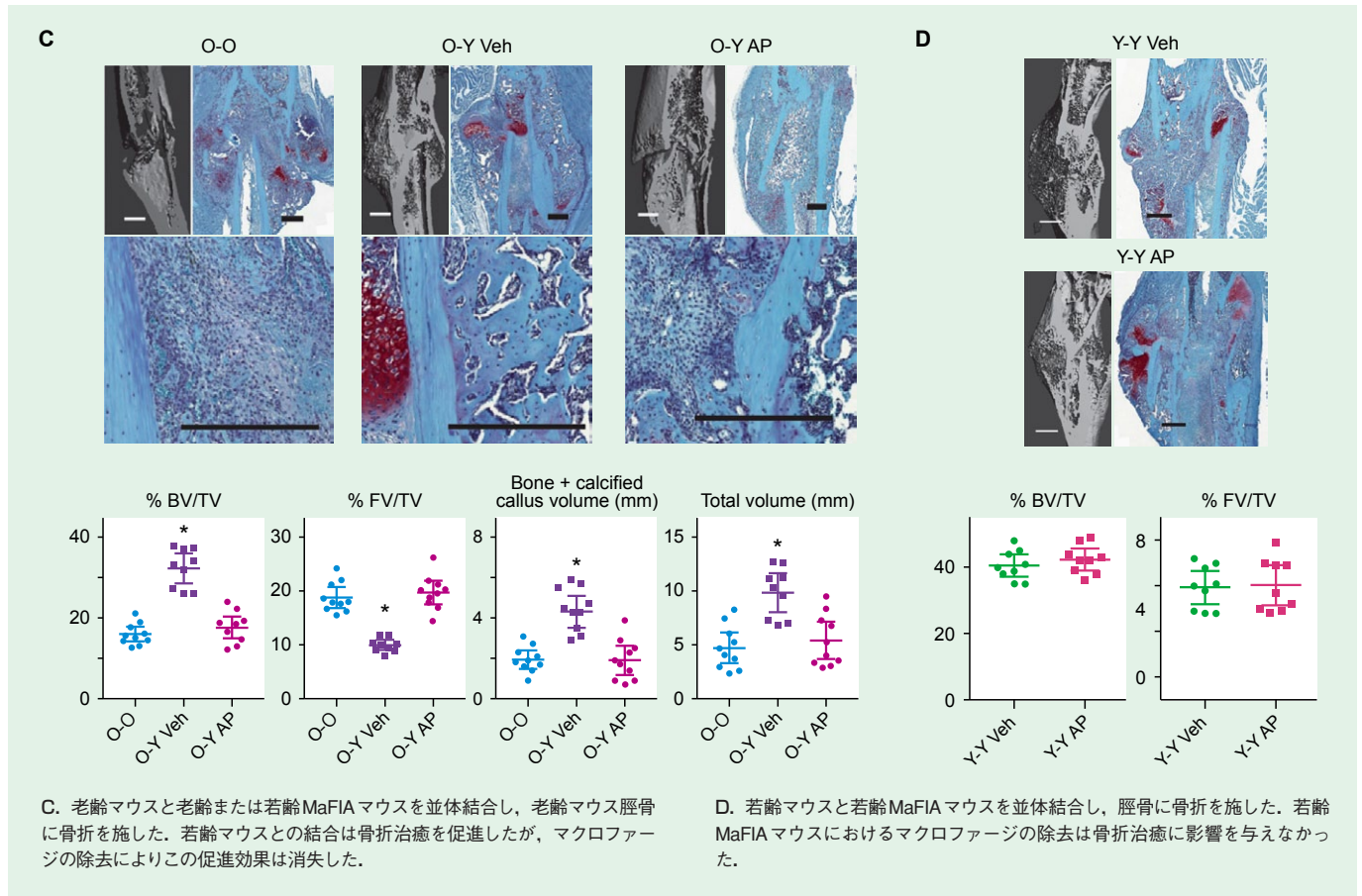
老齢または若齢マウスマクロファージの培養上清を老齢マウス骨髄細胞の骨芽細胞分化誘導系に添加したところ、若齢マクロファージの培養上清により、骨芽細胞分化が促進された。生体レベルで若齢マクロファージの機能を検討するために、macrophage Fas-induced apoptosis (MaFIA) transgenic miceを用いた。このマウスにおいては、マクロファージがGFPにより標識され、さらに、ヒトFKBP12-Fas融合タンパク質が発現する。AP20187の投与により、融合タンパク質の多量体化が誘導され、マクロファージがアポトーシスに陥る。老齢マウスに老齢または若齢MaFIAマウスを並体結合術によって結合し、

血行疎通の後に脛骨骨折モデルを施した。若齢マウスを結合した場合、老齢マウスを結合した場合と比べ骨折治癒が促進したが、AP20187によりマクロファージを除去するとこの促進効果は消失した(図A~D)。これにより、若齢マクロファージによる骨折治癒促進効果が示された。

骨折治癒促進効果の化学的本体を明らかにするために、網羅的プロテオーム解析により若齢マクロファージと老齢マクロファージの培養上清中のタンパク質の比較を行った。偽陽性率1%、発現変動1.5倍をカットオフ値として候補分子の絞り込みを行ったところ、若齢マクロファージに高発現する56種の、老齢マクロファージに高発現する6種のタンパク質が見出された。著者らはこれらの中で、若齢マクロファージに高発現するLrp1に着目した。骨折部位でのLrp1をELISA法にて定量解析したところ、老齢マウスよりも若齢マウスで発現量が高かった。

Lrp1の骨折治癒促進作用を生体レベルで示すために、若齢マウスの骨髄を老齢マウスに移植し、骨折を施した。Lrp1^{+/f}Lys2-Cre (論文の中ではLysM-cre; Lrp1^{+/f}表記)マウス由来の骨髄を移植した場合、Lrp1^{+/f}マウスの場合と比べ、骨折治癒が遅延した。一方、Lrp1を投与したところ骨折治癒は促進した。Lrp1^{+/f}Lys2-Cre若齢マウスの骨折治癒は遅延した。





結論

マクロファージが産生するLrp1は骨折治癒を促進するが、加齢に伴いその発現量は低下し、加齢に伴う骨折治癒遅延の一因になると考えられる。

コメント

骨折治癒における免疫細胞やサイトカインの重要性はこれまでの研究から明らかであるが、免疫老化が骨折治癒におよぼす影響には不明な点が多い。本研究により、他の免疫細胞の老化の影響についても検討することの必要性が示唆された。

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

BMPシグナルにより誘導される糖代謝はマウス骨格形成に必須である

Glucose metabolism induced by Bmp signaling is essential for murine skeletal development

Lee S-Y, Abel ED, and Long F

Nature Communications 9 : 4831, 2018

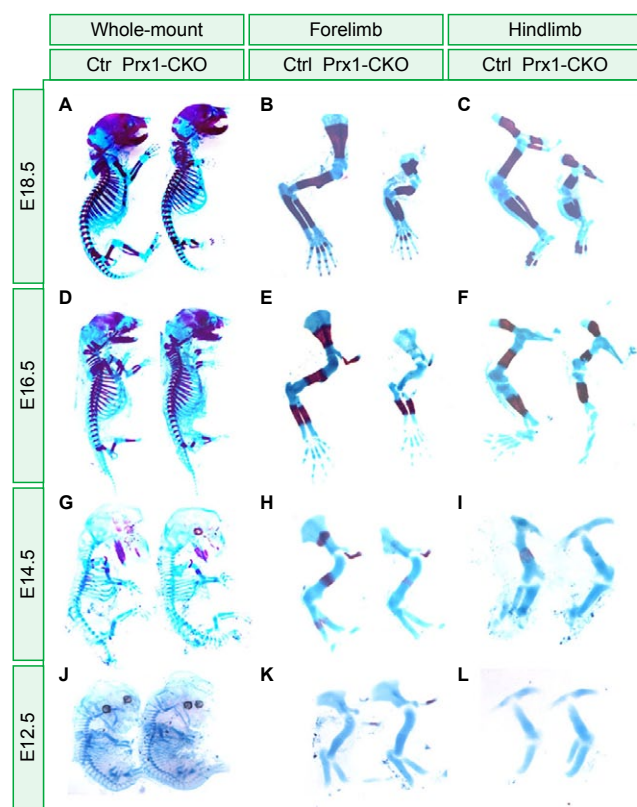
© The Author(s) 2018

背景・目的

ヒトの骨格の大部分は軟骨細胞が主体の軟骨内骨化により形成される。軟骨細胞の分化や増殖の分子メカニズムについては、BMPをはじめとする様々な成長因子の関与とその詳細な作用様式が明らかとなっているが、軟骨細胞の代謝については不明な点が多い。特に、糖質は軟骨細胞のエネルギー源となるのみならず、軟骨細胞が大量に分泌するプロテオグリカンの供給源となる重要な代謝物質である。本研究では細胞内へのグルコース輸送に関わるグルコーストランスポーター1（以下 *Glut1*）に着目し、軟骨内骨化におけるその役割を検討した。

結果

1. 成長板軟骨における *Glut1* の発現を免疫組織染色により検討した結果、*Glut1* は初期の軟骨原基から発現が認められ、増殖軟骨細胞から肥大化軟骨細胞への移行部と初期の肥大化軟骨細胞に最も強く発現していることが明らかとなった。
2. 骨格形成における *Glut1* の役割を検討するために、*Prx1-Cre* マウスと *Glut1-flox* マウスを交配させ、四肢の骨・軟骨前駆細胞特異的に *Glut1* 遺伝子を欠損させたマウス（以下 *Prx1-CKO* マウス）を作製した。その結果、胎生12.5日においては *Prx1-CKO* マウスとコントロールマウスに差は見られなかったが、胎生14.5日以降の *Prx1-CKO* マウスにおいて顕著な四肢の低形成を認めた（図）。
3. *Prx1-CKO* マウスの軟骨細胞はコントロールマウスに比較して、細胞増殖の低下、アグリカンやⅡ型コラーゲンなどの軟骨細胞基質の産生の減少が認められた。一方、軟骨細胞分化に必須の転写因子 *Sox9* の発現に変化は認められなかった。
4. *Prx1-CKO* マウスでは丸く肥大化した肥大化軟骨細胞が観察されなかった。この結果に一致して、肥大化軟骨細胞のマーカー遺伝子である *Sp7*、Ⅱ型コラーゲンおよび *MMP13* の発現が *Prx1-CKO* マウスで低下していることが明らかとなった。
5. Ⅱ型コラーゲン遺伝子プロモーターを用いて軟骨細胞



【図】 *Glut1* 遺伝子欠損による四肢の骨格形成不全
胎生期18.5日(ABC), 16.5日(DEF), 14.5日(GHI)および12.5日(JKL)における、四肢特異的 *Glut1* 遺伝子欠損マウス(*Prx1-CKO*)およびコントロールマウス(Ctrl)の骨格標本を示す。胎生14.5日(E14.5)以降のマウスの前肢(Forelimb)および後肢(Hindlimb)において顕著な骨格形成不全が認められる。

胞特異的に *Glut1* 遺伝子を欠損させたマウスにおいても、軟骨細胞増殖能の低下と肥大化の阻害が認められた。

6. 初代培養軟骨細胞にBMP2を作用させると、*Glut1* のmRNA発現が促進されるとともに、細胞内へのグルコース取り込み量が有意に増加した。また、BMP2のシグナル伝達分子 *Smad4* をノックダウンすると、BMP2誘導性の *Glut1* の発現誘導が抑制された。
7. 軟骨組織特異的にBMP受容体1A (*Bmpr1a*) を欠損

Keywords 軟骨内骨化, 糖代謝, *Glut1*, BMP2

[本文目次](#)

させたマウスでは、コントロールマウスに比較して *Glut1* および *Hif1a* の発現が低下していた。

8. ラパマイシンによる mTORC1 の阻害、および PX-478 による *Hif1a* の阻害は、BMP2 誘導性の *Glut1* 発現促進を抑制した。

■結論

BMP2 は *Glut1* 遺伝子の発現誘導を介して軟骨細胞への糖の取り込みを促進すること、また糖代謝は軟骨細胞の増殖および肥大化に重要であることが明らかとなった。

■コメント■

軟骨細胞における *Glut1* を介した糖の取り込みと代謝が、骨格形成に重要であることを見出した論文である。細胞のエネルギー源となるグルコースの取り込みが減少すれば細胞機能が低下することは容易に推察できるが、軟骨細胞における糖輸送に BMP2 が関与していることを見出した点は興味深い。一方、軟骨組織は骨組織とは異なり無血管組織であるため血流を介して糖が供給されるとは考えにくく、どのような機序で軟骨組織に糖が供給されるのか、また骨芽細胞との糖代謝の違いについても興味あるところである。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

MicroRNA-182の抑制による骨保護作用

Bone protection by inhibition of microRNA-182

Inoue K, Deng Z, Chen Y, Giannopoulou E, Xu R, Gong S, Greenblatt MB, Mangala LS, Lopez-Berestein G, Kirsch DG, Sood AK, Zhao L, and Zhao B

Nature Communications 9 : 4108, 2018

© The Author(s) 2018

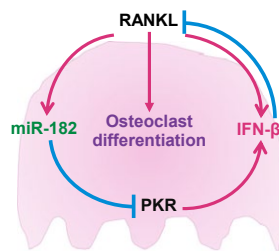
■背景

骨粗鬆症や関節リウマチでは、過剰な破骨細胞性骨吸収によって重篤な骨破壊を生じる。従って、骨の恒常性を適切に維持するために、生体における破骨細胞の分化・活性化は厳密に制御される必要がある。近年、RANKLのシグナル伝達経路に着目した研究から、破骨細胞の分化機構を担う分子が数多く同定されてきているが、破骨細胞の制御を担うMicroRNAの同定・機能解析は、いまだ十分であるとは言い難い。

■方法と結果

本研究では、RANKL刺激に伴う破骨細胞の分化過程で、Mir-182の強力な発現上昇が見出された。Mir-182の生体レベルでの機能を明らかにするため、マクロファージ系細胞特異的Creマウス(LysM-Cre)を用いて、Mir-182のコンデシヨナル遺伝子欠損マウス(Mir182^{ΔM/ΔM})とコンデシヨナル遺伝子発現トランスジェニックマウス(Mir182^{mTg})が作成された。Mir182^{ΔM/ΔM}マウスから得られた骨髓細胞からの破骨細胞分化は著明に抑制され、マスター転写因子NFATc1をはじめ、破骨細胞の分化に伴い発現上昇するCtsKやTRAPなどの遺伝子発現が著明に抑制されていた。そして、Mir182^{ΔM/ΔM}マウスでは、著明な骨量の増加と破骨細胞数の低下が生体レベルでも確認された。卵巣摘出による閉経後骨粗鬆症モデルの実験でも、エストロゲン欠乏によって誘導される骨量減少と破骨細胞の増加が著明に抑制された。また、Mir182^{ΔM/ΔM}マウスにLPSやK/BxN血清で炎症性骨破壊を誘導しても骨破壊が有意に抑制されていた。一方、Mir182^{mTg}マウスに炎症性サイトカインであるTNF-αを投与すると、炎症性骨破壊が著明に増強された。さらに、Mir-182阻害剤が破骨細胞分化を有意に抑制すること、閉経後骨粗鬆症モデルや炎症性骨破壊モデルでも破骨細胞を有意に抑制する効果が確認され、Mir-182が破骨細胞性骨破壊の治療標的に成り得ることが実証された。

Mir-182による破骨細胞の制御機構を明らかにするため、Mir182^{ΔM/ΔM}マウスの細胞と野生型マウスの遺伝子発現のプロファイリングが実施され、Gene set enrichment analysisからmicroRNA-182のIFN response genesへの関与が推測



【図】破骨細胞の分化過程におけるmiR-182-PKR-IFN-β経路
破骨細胞分化に伴い発現上昇するMir182は、PKRを介して破骨細胞分化を制御しており、その阻害は新たな骨破壊抑制薬として期待される。

された。さらに、Mir182^{mTg}マウスの細胞の遺伝子発現プロファイリングと比較解析した結果、Mir-182がPKRに強く関与していることが示唆された。PKRをコードする遺伝子*Eif2ak2*は、Mir182^{ΔM/ΔM}マウスの破骨細胞では強力に発現上昇している一方で、Mir182^{mTg}マウスの破骨細胞では、その発現は低下していた。さらに、PKR欠損マウスの骨髓細胞を用いた破骨細胞分化実験系では、強力に細胞分化が誘導されることが見出され、NFATc1やCtsKなどの遺伝子発現が著明に増強する一方で、IFN-βの発現が顕著に抑制されていた。また、野生型の破骨細胞分化は、IFN-βの中和抗体で促進されるが、PKR欠損細胞で誘導される破骨細胞の分化には、その効果を示さず、IFN-βの発現はMir182^{ΔM/ΔM}マウスの破骨細胞分化において強力に誘導されていることも確認された。関節リウマチ患者から得られた破骨前駆細胞におけるMir-182の発現は、健常者に比べ有意に高値を示し、抗TNF抗体の治療を受け入れている患者では、Mir-182発現が有意に低下し、破骨細胞への分化も抑制されていることが明らかになった。

■結論

破骨細胞の分化過程において、miR-182-PKR-IFN-β経路が重要な役割を担っていることが明らかになった。

■コメント■

本研究から、Mir-182阻害剤による破骨細胞の抑制効果が生体レベルでも実証されており、骨粗鬆症や炎症性骨破壊において、新規の治療戦略に繋がる可能性が示唆された。また、関節リウマチ患者にて実証されたように、Mir-182発現をモニタリングすることで破骨細胞性骨破壊の予測や治療効果の確認など、新規骨破壊マーカーとして応用に繋がることが期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 中島 友紀

Keywords

MicroRNA-182(Mir-182), Osteoclast, Protein kinase double-stranded RNA-dependent (PKR), IFN-β

本文目次

軟骨近傍の骨に存在する破骨細胞は知覚神経増生と変形性関節症性疼痛を誘導する

Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain

Zhu S, Zhu J, Zhen G, Hu Y, An S, Li Y, Zheng Q, Chen Z, Yang Y, Wan M, Skolasky RL, Cao Y, Wu T, Gao B, Yang M, Gao M, Kuliwaba J, Ni S, Wang L, Wu C, Findlay D, Eltzschig HK, Ouyang HW, Crane J, Zhou F-Q, Guan Y, Dong X, and Cao X

The Journal Of Clinical Investigation 129 : 1076-1093, 2019

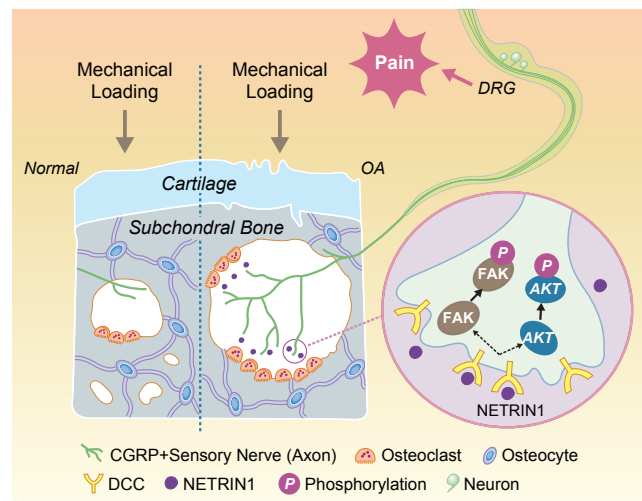
© 2019, American Society for Clinical Investigation

■背景・目的

関節痛は変形性関節症 (OA) を特徴づける症状であるが、そのメカニズムは不明であり、適切な治療法も確立されていない。しかしながらビスホスホネート使用により OA 患者の関節痛が減少し、また OA の進行に伴って軟骨近傍の骨リモデリングが増加することから、破骨細胞の関与が推測される。本研究では、OA モデルマウスを用いて、破骨細胞が惹起する関節軟骨近傍の骨リモデリングが知覚神経増生と関節痛増加に及ぼす影響を検討した。

■方法と結果

1. 前十字靭帯離断術 (ACLT) によって作成した OA モデルマウスは OA 進行の指標である OARSI スコアの増加を示した。
2. 病理組織学的検討により OA マウス関節軟骨近傍骨での破骨細胞数は ACLT 術後2週間で最も増加し、さらにその数週間後にカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 陽性の知覚神経軸索密度が最も増加することが明らかになった。
3. 知覚神経特異的にカルシウムセンサーである GCaMP3 を導入したマウス (*Pirt-GCaMP3*) を作成した。*Pirt-GCaMP3* マウスは疼痛刺激により支配領域の知覚神経細胞体である脊髄後根神経節 (DRG) でカルシウム流入を指標とした神経活性の増加を示した。
4. *Pirt-GCaMP3* マウスに ACLT を行うと偽手術を行ったマウスと比べ、knee pinch 刺激による膝関節を支配領域とする第4腰椎脊髄後根神経節 (L4-DRG) の神経活性が増加し、痛覚過敏を認めた。
5. OA マウスで見られる関節軟骨近傍骨の破骨細胞誘導、知覚神経の軸索伸長は骨細胞特異的に receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) を欠失するマウス (*Dmpl-Rankl^{d/d}*) では抑制され、同時に痛覚過敏も抑制された。
6. 破骨細胞培養上清は知覚神経軸索の伸長を促進した。Netrin1 中和抗体は破骨細胞培養上清による知覚神経軸索伸長を抑制した。またマウスリコンビナント Netrin1 は知覚神経の AKT, FAK のリン酸化を促



【図】OA 病変部では骨細胞からの破骨細胞誘導因子産生によって破骨細胞が誘導される

破骨細胞は Netrin1 などの神経軸索誘導因子を産生し、関節軟骨近傍骨に神経軸索増生を誘導する。Netrin1 シグナルは知覚神経の Netrin1 受容体 DCC を介して AKT, FAK 等のリン酸化を誘導し OA 性疼痛を増加する。

進し、神経軸索伸長を促進した。

7. OA マウスの関節軟骨近傍骨では Netrin1 発現が増加した。興味深いことに、*Dmpl-Rankl^{d/d}* マウスでは ACLT による関節軟骨近傍骨での Netrin1 発現増加が認められず、骨細胞の RANKL により誘導された破骨細胞が Netrin1 を介して知覚神経軸索伸長を誘導していることが示唆された。
8. OA 患者関節軟骨組織では、健常者関節軟骨組織と比べて、Trap-Netrin1 共陽性細胞が増加しており、OA 患者の破骨細胞では Netrin1 の発現が増大していることが明らかになった。
9. 破骨細胞由来の Netrin1 が神経軸索伸長に与える影響を検討するため、破骨細胞特異的に Netrin1 を欠失するマウス (*Trap-Ntn^{d/d}*) に ACLT を行ったところ Netrin1 発現増大が抑制され、さらに知覚神経軸索増生、知覚過敏も部分的に抑制された。
10. 知覚神経上の Netrin1 受容体である deleted in colorectal cancer (DCC) の役割を検討するため知

覚神経に *Dcc* siRNA を導入し、DCC 発現を抑制した結果、破骨細胞培養上清による知覚神経軸索増生が抑制されることが明らかになった。

11. 尾静脈から *Dcc* siRNA を注入することで作成した DCC 発現抑制マウスではコントロールマウスと比べ、ALCT による OARSI スコアに差は生じなかったが、軟骨近傍骨における CGRP、DCC 陽性の知覚神経軸索増生が抑制され、痛覚過敏も部分的に抑制された。
12. ACLT マウスだけでなく、膝内側半月不安定化 (DMM) による OA モデルマウスの関節軟骨近傍骨においても破骨細胞数、*Netrin1* 発現、知覚神経軸索増生が亢進し、痛覚過敏が惹起された。DMM マウスに対してアレンドロネートを投与し破骨細胞活性を抑制すると *Netrin1* 発現、CGRP 陽性知覚神経軸索の増生が抑制され痛覚過敏が部分的に抑制された。

■結論

OA において関節軟骨近傍骨の骨細胞が産生する RANKL によって誘導された破骨細胞は、神経誘導因子 *Netrin1* を産生し、*Netrin1* 受容体 DCC を通じて知覚神経軸索増生を誘導することで OA 性疼痛を増加することが示された。

■コメント■

関節軟骨近傍骨中の破骨細胞から過剰に産生される神経誘導因子が OA 関節痛治療の新たな標的となることを示唆する興味深い研究である。OA 関節軟骨部では骨・軟骨代謝調節細胞群と知覚神経の相互作用が働いて OA を進行させていると思われる。次のステップとして知覚神経が骨・軟骨代謝調節細胞へ与える影響の検討が望まれる。

岡山大学医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野 奥井 達雄

RANKL 逆シグナルによる骨吸収と骨形成のカップリング

Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling

Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, Hayashi M, Sugamori Y, Khan M, Kariya Y, Kato G, Tabata Y, Penninger JM, Udagawa N, Aoki K, and Suzuki H

Nature 561 : 195-200, 2018.

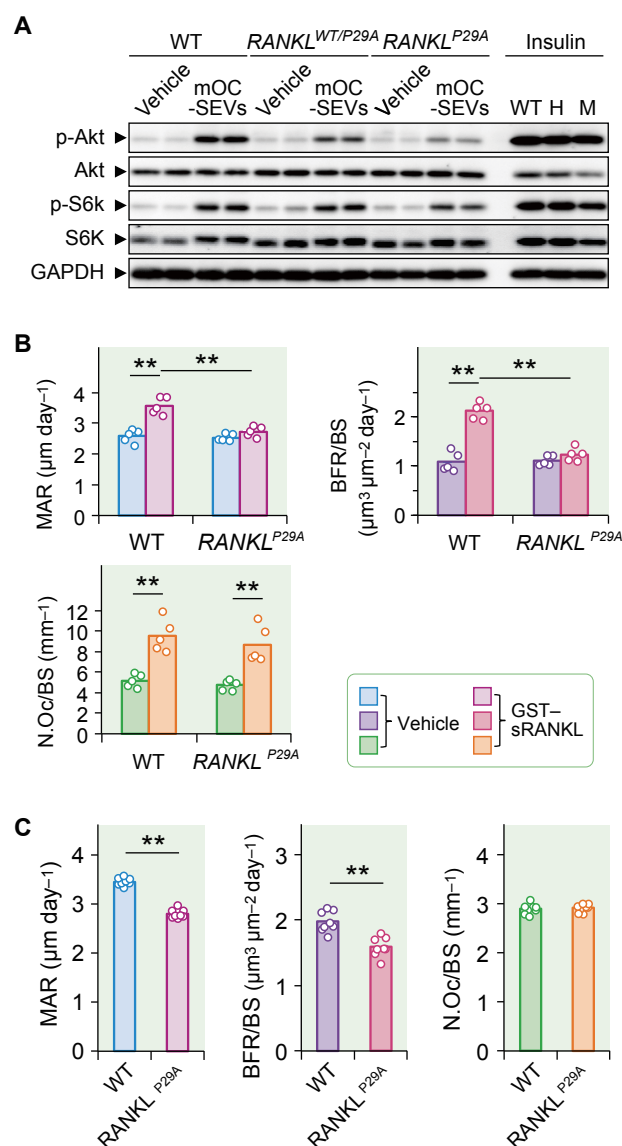
© 2018 Springer Nature Limited. All rights reserved.

■背景・目的

TNFスーパーファミリーの一つであるRANKLは骨芽細胞に発現し、破骨細胞が発現するRANKと結合して破骨細胞の分化、機能を促進し骨吸収を調節する。TNFスーパーファミリーには細胞内に逆シグナルを発生させ双方向性のシグナルタンパクとして働くことが知られている。筆者らは骨芽細胞のRANKLが自身の分化を促進する受容タンパクとして機能する可能性を検討した。

■方法・結果

1. 分化中の破骨細胞の培養上清中に高量の小胞型RANKを検出した。
2. 分化中の破骨細胞が分泌する膜小胞 (mOC-SEVs) は、ST2骨芽細胞様細胞の*Runx2*, *Osterix*, *Col1a1*, *Alpl*発現, *Runx2*の核移行を促進し、骨芽細胞の初期分化を誘導した。
3. mOC-SEVsは*in vitro*において骨形成を促進し、また、*in vivo*においてもマウスの頭蓋骨での骨欠損の修復を促進した。一方、可溶型RANKLによりmOC-SEVsのRANKをマスクすると、これらの骨形成促進効果は低下した。これらの結果より、破骨細胞の成熟過程で分泌される小胞型RANKは骨芽細胞の分化を促進し、骨形成を増加することが示された。
4. 小胞型RANKによる骨形成促進はRANKLノックアウトマウス由来骨芽細胞では観察されないことから、骨芽細胞のRANKLが小胞型RANKの受容タンパク質であることが示された。
5. 小胞型RANKはPI3K-Akt-mTORC1シグナル伝達経路を活性化し、*Runx2*の核移行を誘導した。
6. 可溶型RANKやOPGはRANKL逆シグナルを伝達しなかったが、RANKLの細胞外ドメインを認識する単鎖化抗体を三量体化した抗RANKL抗体は、PI3K-Akt-mTORC1シグナルを活性化し、*Runx2*の核移行を促進した。小胞型RANKによるRANKL逆シグナルの入力には骨芽細胞表面のRANKLの架橋が必要と考えられた。



【図】 **A**. mOC-SEVsによるWTマウス由来骨芽細胞でのPI3K-Akt-mTORC1シグナルの活性化はRANKL^{P29A}マウス由来骨芽細胞で抑制された。 **B**. 可溶型RANKL (GST-sRANKL) 投与によるカップリング促進モデルへのRANKL Pro29点変異の影響。破骨細胞数(N.Oc/BS)の増加に伴い、WTマウスでは骨石灰化速度(MAR)、骨形成速度(BFR/BS)が促進するが、RANKL^{P29A}マウスでは観察されない。 **C**. OPG^{-/-}の高骨代謝回転へのRANKL Pro29点変異の影響。RANKL Pro29の点変異は破骨細胞数には影響を与えず骨石灰化速度、骨形成速度を抑制した。

7. 小胞型RANKや三量体化抗RANKL抗体によるRANKL逆シグナルは、Runx2を活性化することで骨芽細胞初期分化を促進するが、後期分化を抑制した。
8. 膜小胞の産生を抑制する中性スフィンゴミエリナーゼ阻害剤GW4869は、*in vivo*での骨吸収と骨形成のカップリングによる骨形成を抑制した。
9. 小胞型RANKと骨芽細胞のRANKLとの相互作用を阻害する標的膜タンパク質としてIGSF8を同定した。三量体化抗IGSF8抗体は、小胞型RANKによるRANKL逆シグナル伝達を抑制した。また、この抗IGSF8抗体は*in vivo*での骨吸収と骨形成のカップリングによる骨形成を抑制した。
10. RANKL細胞内ドメインのプロリンリッチモチーフPro29をAlaに置換したRANKL変異体を骨芽細胞に過剰に発現させると、RANKL逆シグナルの活性化は抑制された。したがって、Pro29がRANKL逆シグナルの活性化に重要であることが判明した。
11. RANKLにPro29の点変異を導入したマウス(RANKL^{P29A})を作出した。RANKL^{P29A}由来骨芽細胞では、小胞型RANKによるRANKL逆シグナルが低下した。また、可溶型RANKL投与で誘導した骨吸収と骨形成のカップリングによる骨形成促進は、野生型のマウスに比較し、RANKL^{P29A}では抑制された。さらに高骨代謝回転を示すOPGのヘテロノックアウトマウス(OPG^{+/-})に対し、RANKLのPro29の点変異は破骨細胞数には影響を与えず骨形成を低下させた。生理的条件下でもRANKL逆シグナルは骨吸収と骨形成のカップリングに関与した(図)。
12. *In vivo*での適切な半減期と、RANKLの順シグナルを抑制し、逆シグナルを活性化する改変抗体(α R-bif)を作成し、OVX骨粗鬆症マウスに投与した。 α R-bifは、骨吸収をRANKL中和抗体と同程度に抑制し、さらにRANKL中和抗体による骨形成抑制を回復した。

■コメント■

RANKL逆シグナルの存在、活性化メカニズム、生理的意義、標的とした治療薬の考案、と圧倒的な情報量を持つ論文である。しかしRANKL逆シグナルの活性化により骨形成を促進するアプローチが骨粗鬆症の治療にどのように応用できるか、また既存の治療法に比べて有利な点などについては不明である。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

■結論

骨芽細胞に発現するRANKLは、分化中の破骨細胞から分泌された小胞型RANKを認識し骨芽細胞内の逆シグナルを活性化することで、骨吸収と骨形成のカップリング因子として作用することが明らかになった。

交感神経の β_1 アドレナリン作動性シグナルはヒトの骨代謝調節に寄与する

Sympathetic β_1 -adrenergic signaling contributes to regulation of human bone metabolism

Khosla S, Drake MT, Volkman TL, Thicke BS, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Joyner MJ, Rosen CJ, Monroe DG, and Farr JN

The Journal of Clinical Investigation. 128 : 4832-4842, 2018

© 2018, American Society for Clinical Investigation.

■背景・目的

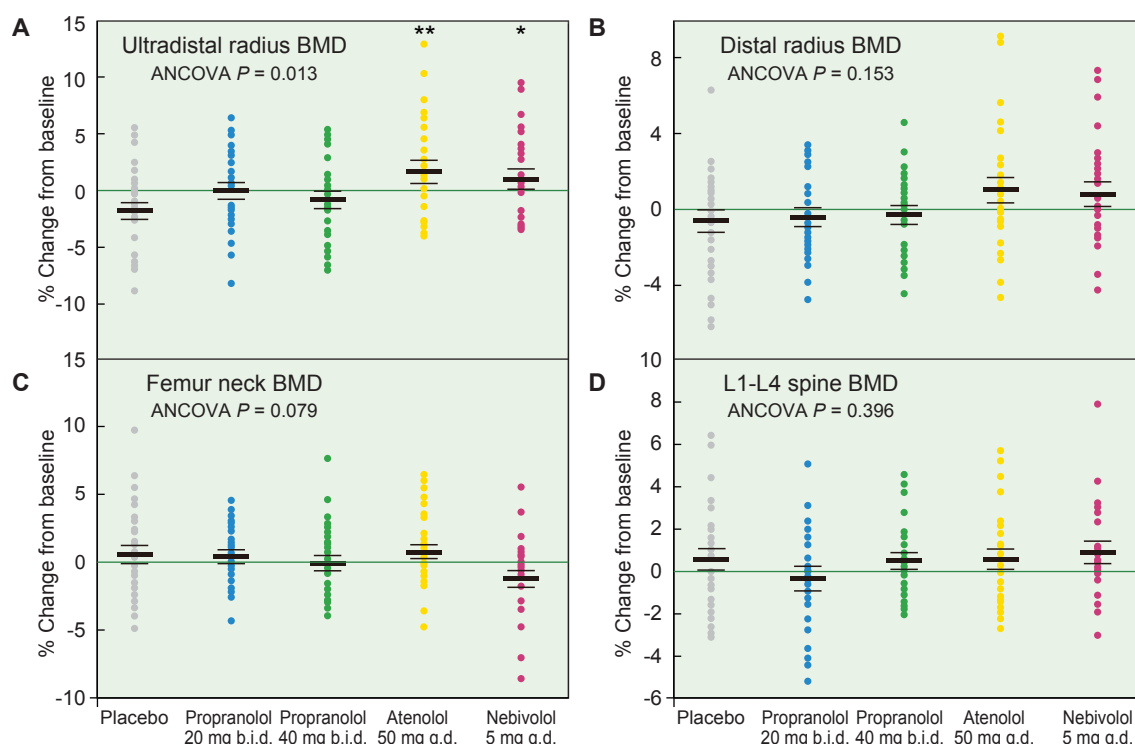
マウスやラットの実験から、交感神経系 (SNS) が主に β_2 アドレナリン作動性受容体 (β_2 -ARs) を介して骨代謝を調節することが明らかにされている。しかし別の研究からは、 β_1 -ARsや β_3 -ARsも骨代謝調節に関与することが示されており一定の見解が得られていない。本研究では、ヒトの骨代謝における β_1 -ARs, β_2 -ARs, および β_3 -ARsの役割について検討した。

■方法と結果

1. RNA 配列決定により、女性の骨では年齢と関係なく *ADRB2* 発現が *ADRB1* 発現よりも高く、*ADRB3* は発現していなかった。ヒト骨芽細胞培養株 (hFOB) でも同様の発現パターンであった。

2. hFOB を β_1 -AR アゴニスト (ドブタミン) あるいは β_2 -AR アゴニスト (サルメテロール) で処理すると、標的遺伝子 *C-FOS*, *C-MYC*, ならびにいくつかの体内時計遺伝子発現が増加した。*RANKL* 発現も増加したが、*OPG* は変化しなかった。また、*ADRB1* 発現は数倍増加したが、*ADRB2* 発現には変化がなかった。

3. β_1 選択的ブロッカーのアテノロールまたはメトプロロールの使用者では、非使用者に比べて、HR-pQCT 測定による海面骨ボリューム、および数の有意な増加を認めた。しかし皮質骨には差が無かった。また DXA と QCT 測定では明らかな差は見られなかった。



【図】 ベースラインからの骨密度の変化率

(A) 橈骨最遠心端, (B) 橈骨遠心端, (C) 大腿骨頸部, (D) 腰椎

検体数: プラセボ 29例, プロプラノロール20mg, 2回/日 26例, プロプラノロール40mg, 2回/日 25例, アテノロール50mg/日 25例, ネビボロール5mg/日 24例

Keywords

交感神経系, β アドレナリン作動性受容体, アゴニスト, アンタゴニスト, 骨密度

[本文目次](#)

4. 閉経後性骨粗鬆症患者129人に対して (a) プラセボ; (b) プロプラノロール (β_1 -AR非選択的ブロッカー), 20mg, 2回/日; (c) プロプラノロール, 40mg, 2回/日; (d) アテノロール (やや選択的 β_1 -ARブロッカー), 50mg/日; (e) ネビボロール (高度選択的 β_1 -ARブロッカー), 5mg/日, をそれぞれ20週間投与し, 骨に起こる変化を検討した。
5. 血中骨吸収マーカー CTx は, プロプラノロール投与群では軽度減少した。一方アテノロールおよびネビボロール投与群ではそれぞれ有意に19.5%および20.6%減少した。
6. 血中TRAP5bは, アテノロールおよびネビボロール投与群でそれぞれ有意に13.6%および15%減少した。またプロプラノロール20mg/日でもTRAP5bは有意に減少したが, 40mg/日では変化は認められなかった。
7. 血中骨形成マーカー PINP は, プロプラノロール投与群では変化がなかったが, アテノロールおよびネビボロール投与群では有意に減少した。
8. 血中オステオカルシンは, アテノロールおよびネビボロール投与群で有意な変化は見られなかったが, プロプラノロール投与群では投与量にかかわらず大きく減少した。
9. DXA 測定によるBMDは, 海綿骨主体の橈骨最遠心端ではアテノロールおよびネビボロール投与群でそれぞれ3.6%および2.9%増加した (図)。一方, 皮質骨主体の橈骨遠心端, あるいは大腿骨頸部および脊柱では変化は見られなかった。

■結論

ヒトの骨では β_1 -ARs が骨代謝および骨量の調節において最も主要な役割を演じていることが明らかとなった。

■コメント■

β_1 -ARブロッカーがヒトにおいて骨吸収を低下し, 骨密度を増加させることから, β_1 -ARブロッカーが骨粗鬆症の治療に応用できることを示唆する論文である。本研究では投与期間が20週と短く, 次のステップとして β_1 -ARブロッカーを年単位で投与した場合の骨吸収, 骨形成への効果, さらに副作用が検討されるべきであろう。

大阪大学歯学研究生化学教室 米田 俊之

マウスとヒトにおける細菌叢の構成異常はT_H17細胞による歯周炎を引き起こす

A dysbiotic microbiome triggers T_H17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans

Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, Greenwell-Wild T, Zuazo CE, Ikeuchi T, Brechley L, Abe T, Hurabielle C, Martin D, Morell RJ, Freeman AF, Lazarevic V, Trinchieri G, Diaz PI, Holland SM, Belkaid Y, Hajishengallis G, and Moutsopoulos NM

Science Translational Medicine 10, 2018

© 2018 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science.

背景

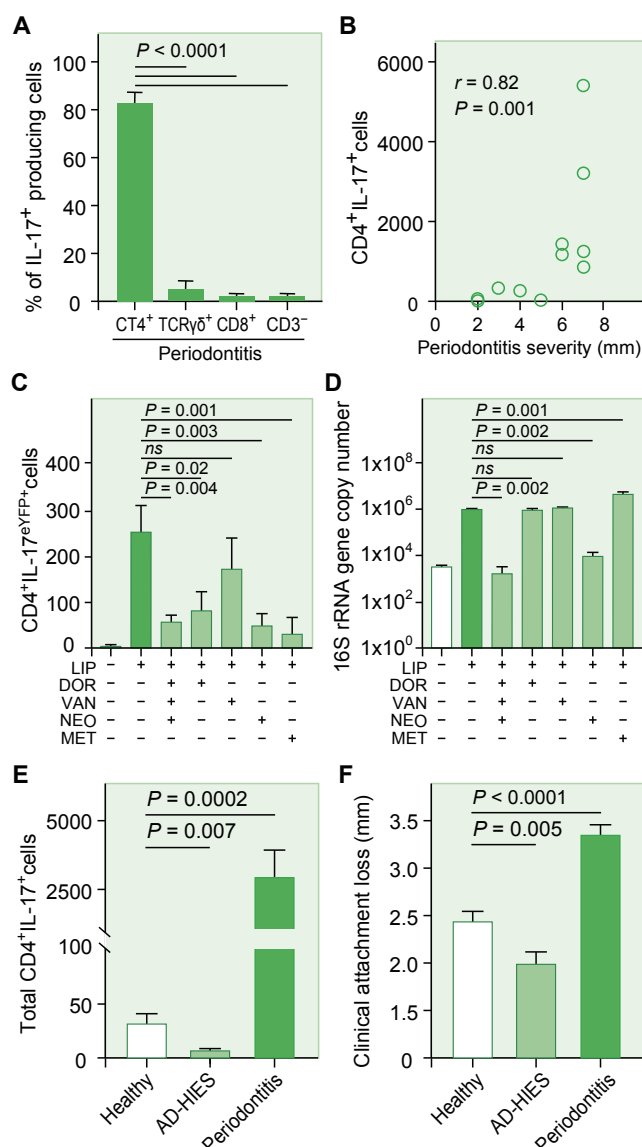
歯周病は、最も一般的なヒトの炎症性疾患の1つであり、口腔細菌に対する免疫応答により歯を支持する骨が破壊される。歯周病マウスモデルを用いた解析や、ヒトの慢性歯周炎における観察から、IL-17の発現上昇やT_H17細胞の活性化が報告されているが、不明な点が多く残されていた。

方法と結果

歯周病患者と健康人由来の歯肉を比較すると、IL-17が最も高い発現を示したことから、T_H17細胞分化への偏りが示された。歯周病患者の歯肉由来細胞においてCD45⁺IL-17⁺細胞の数や割合が有意に増加しており、それらのうち多数がT_H17細胞であり、CD8⁺IL-17⁺細胞、TCRγδ⁺IL-17⁺細胞、自然リンパ球はごく僅かであった(図A)。さらに、ヒトT_H17細胞は病変部位において有意に増加しており、その割合は疾患重症度と有意な相関を示した(図B)。

次に著者らは、歯周炎におけるT_H17細胞の役割を解析するため、マウスの歯の周囲に絹糸を結紮することで歯周病を誘導するモデル(LIP)を用いた。LIPを誘導した*Il17a^{cre}R26R^{eYFP}*レポーターマウスでは、ヒトでの所見と同様にT_H17細胞の割合や細胞数は有意に増加した。さらに、*Il6*欠損マウスや*Il23a*欠損マウスではT_H17細胞の集積が減少した一方、*Il1r1*欠損マウスでは野生型と同程度であったことから、IL-1ではなく、IL-6やIL-23がT_H17細胞の増殖に必要であることが明らかになった。

続いて、著者らは歯周炎におけるT_H17細胞と局所の細菌叢の関係性を調べるため、LIPモデルにおける結紮糸上に存在する細菌叢を調べたところ、共生細菌の相対的存在量や構成微生物の著しい変化が観察された。さらにT_H17細胞集積を媒介する細菌スペクトルを調べるため、LIPモデルにおいて異なる抗生物質投与の効果を比較した。広域スペクトル抗生物質であるドリペネムに加え、ネオマイシンとメトロニダゾールは標的とする細菌群が異なるにもかかわらずT_H17細胞集積を有意に阻害



【図】口腔細菌叢の構成異常はT_H17細胞による歯周炎を引き起こす

A. PMA+ionomycinによって刺激した歯周病患者の歯肉由来CD45⁺IL-17⁺細胞の構成。

B. CD4⁺IL-17⁺細胞数と歯周病重症度との相関。

C, D. コントロール及び抗生物質を投与したLIPマウスにおけるCD4⁺IL-17⁺細胞数(C)と細菌量(D)。DOR:ドリペネム, VAN:バンコマイシン, NEO:ネオマイシン, MET:メトロニダゾール。

E, F. 健康人や歯周病患者、常染色体優性高IgE症候群(AD-HIES)患者歯肉組織内のCD4⁺IL-17⁺細胞数(E)とアタッチメントロス(F)

した一方、バンコマイシンは T_H17 細胞には影響を及ぼさなかった (図C)。また、抗生物質カクテル、もしくはネオマイシン単剤は細菌量と T_H17 細胞の減少に効果的であったが、ドリペネムとメトロニダゾールは全体の細菌量には影響せずに T_H17 細胞集積を抑制することが明らかにされた (図D)。これらの結果は、細菌量の減少ではなく細菌集団における構成異常が、歯周炎における T_H17 細胞誘導機構に重要である可能性を示唆している。

次に著者らは $Cd4-Cre\ Stat3^{fllox/fllox}$ マウスを用い、遺伝的な T_H17 細胞欠失の効果を検討した。これらのマウスでは、 T_H17 細胞以外の IL-17 発現細胞には変化がなかった一方、定常状態でも LIP 誘導後も歯肉粘膜内に T_H17 細胞は検出されず、LIP による骨量減少が抑制されたことから、 T_H17 細胞分化の阻害が歯周炎誘導性骨吸収から保護できる可能性を示している。実際に野生型マウスに LIP を誘導し、 $ROR\gamma_t$ アンタゴニストである GSK805 を投与すると有意に骨量減少が阻害されることも明らかにされた。さらに $ROR\gamma_t$ の阻害によって骨量減少を阻害するメカニズムを解析するために RNA-seq 解析を行ったところ、IL-17 依存性の好中球動員、顆粒球形成、炎症性シグナルなどに関連する遺伝子群の発現低下が観察された。加えて、抗 IL-17A 抗体や抗 Ly6G 抗体によっても骨吸収の有意な抑制がみられたことから、 T_H17 細胞由来の IL-17 と好中球が歯周炎の病因と深く関連する可能性が示唆された。

最後に、著者らはヒトにおける T_H17 細胞抑制の臨床的影響を評価するため、STAT3 変異により先天性に T_H17 細胞が著しく減少している常染色体優性高 IgE 症候群患者における歯周組織を調べた。これらの患者においては、年齢および性別が一致した健常人や歯周病患者と比較して、歯肉組織内の T_H17 細胞数が有意に減少しており (図E)、これらの患者群が口腔カンジダ症に対する感受性を示した一方で歯周病に対する感受性は低く、歯周炎や歯槽骨吸収の有意な減少が明らかにされた (図F)。以上の知見は、 T_H17 細胞応答の抑制によってヒトでも歯周炎を防ぐことができる可能性を示唆している。

■ 結論

歯周炎の病態において口腔細菌叢の構成異常によって誘導される T_H17 細胞集積が重要な役割を担う可能性が示された。

■ コメント

著者らはこれまで、 T_H17 細胞が共生細菌叢とは無関係に、咀嚼に伴う機械的ダメージとそれに伴う IL-6 依存的に口腔粘膜に集積する可能性を示してきた。今回同定されたメカニズムによって誘導される T_H17 細胞と生理的な条件で誘導される T_H17 細胞の違いや、好中球が骨量減少を誘導するメカニズムに関してはさらなる研究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

日本人はプロ野球 (NPB) が大好きである。選手の素晴らしいプレーに感動し、勝ち負けに一喜一憂して翌日の仕事にまで影響することがある。プロ野球を観戦する場合に、選手たちが稼いでいるサラリー、いわゆる年棒、がどれほどかという視点を重ね合わせてプレーを評価するのも面白い。2017年のNPB選手の平均年棒は3,826万円で、サラリーマンと比べると夢のような金額であるが、NPB選手の実働期間が10年前後ということから考えると納得できないこともない。これまでNPBでの最高額の年棒は、横浜ベイスターズで大魔神と呼ばれた佐々木主浩投手が2004年と2005年に6億5,000万円を稼いでいる^{*1}。一方アメリカメジャーリーグ (MLB) の平均年棒は4億6,000万円とNPBの約12倍である^{*2}。2019年のMLB年棒ランキング第1位はワシントン・ナショナルズのマックス・シャーザー投手で、41億1,500万円、NYヤンキースの田中将大投手は24億2,000万円で22位、ダルビッシュ有投手は22億円で33位となっている^{*3}。参考までにイチロー選手はシアトルマリナーズ時代2012年に20億1,000万円の年収で、アレックス・ロドリゲス (25億9,200万円)、ジョー・マウアー (21億8,700万円)、デレク・ジーター (20億2,500万円) に次いでMLB長者番付第4位にランクされており^{*4}、改めてイチロー選手の偉大さが分かる。このようにMLBの年棒はNPBとは桁が違い、しかもわずか4年で最高年棒は倍増するなど、MLBのスケールの大きさには圧倒される。

ところで、あまり知られていないがMLBには年棒以上にもっと大切な、しかもNPBには存在しない制度が確立されている。それは年金 (pension) 制度である。先に書いたようにNPBでの選手の平均在籍期間は約10年である。つまり高校、大学、あるいは社会人からNPBに入った場合35歳までで選手生命は終わってしまう。イチローのように45歳になっても現役を続けられる選手は極めて稀である。大物選手だと引退後に監督やコーチ、あるいはテレビ、ラジオ、新聞の解説者などの仕事につくチャンスがあるが、そうでない選手だと引退後は収入源が無くなってしまふ。一方、MLBではほとんどのスター選手は悠々自適のセカンドライフを送っている。それは現役時代に得た巨額の年棒によるのはいくまでもないが、引退後に支給される年金が充実していることも選手たちの引退後の生活を支える主要な要因となっている。MLBの年金制度では、43日以上メジャー経験があれば受給資格が発生し、10シーズンで満額が支給される。年金は45歳から支給を受ける

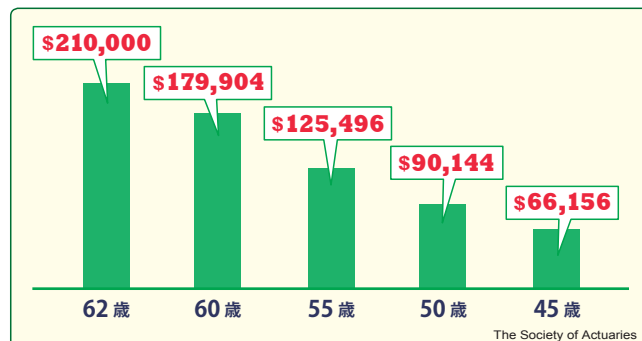


図. メジャーリーガーの年金開始年齢と受給額

ことができるが、62歳まで待った場合、年間21万ドル (2,300万円) が死ぬまで支給される (図)。また一般的な年金のように積立をする必要はない^{*5}。

ただこの制度はあくまでメジャーリーガーのみが対象で、マイナーどまりだった選手たちには適用されず、成功者に対してのみ大きく報いる仕組みである。したがって、MLBでプレーすることは単なる名誉、自分の能力を試すということだけではなく、将来的な生活保障にもつながることになる。

歴代の日本人メジャーリーガーで満額支給の資格を得た選手はイチロー、松井秀喜、野茂英雄、そして大家友和の4人しかいない。上原浩治と長谷川滋利両投手はMLB歴9年で惜しくも満額に届いていない。また田澤純一投手が今季でメジャー9年目を迎えている^{*6}。長谷川投手は“野球選手の引退後の「日米格差」について考察する”という文章をネットに投稿しており、その投稿文の中で、選手には契約金もさることながら退職金を支給することも大切で、それにより野球を産業として捉えて雇用を拡大できるので、と提言している^{*7}。

NPBでも一時期年金制度が存在した。選手たちから一定の積立金を集めて運用益から支給するという仕組みであったが、運用益を実現できず破綻した。NPBの選手たちが一般社会ではこれからとされる35歳前後で引退となり、収入源を失うという状況はNPBをめざす若者の将来に対する不安を高め、プロスポーツ参入への意欲、興味を損なうものであり、たとえばスポーツ庁のサポートの下にプロスポーツ界全体で選手の引退後の生活を安定させる年金システムを考える時期に来ているように思う。そうすることで日本のスポーツ界全体の底上げと、世界に通用するトップアスリートの育成、増加が図れるのではないだろうか？

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

(選手の年棒額は推定、1ドルは110円として換算)

- *1 “NPB の日本人選手、歴代最高年俵は誰!?”
(<https://baseballking.jp/ns/99349>)
- *2 “MLB 選手の平均年俵が発表 約 4 億 6400 万円でプロ野球の 12 倍”
(<https://www.baseballchannel.jp/mlb/42493/>)
- *3 “【MLB】破格の年俵、今季最高シャーザーの約 41 億円 19 年選手年俵リストを米全国紙公開”
(<https://news.nifty.com/article/sports/baseball/12133-294711/>)
- *4 “イチローが大リーグの長者番付で 4 位、年収 20 億円”
(<https://matome.naver.jp/odai/2133412896946443401>)
- *5 “Big Papi and other retired baseball players can get a \$210,000-a-year pension”
(<https://www.marketwatch.com/story/big-papi-and-other-retired-baseball-players-can-get-a-210000-a-year-pension-2016-10-11>)
- *6 “イチローがもらえる MLB の年金額が凄い！満額支給の日本人選手は…”
(<https://dot.asahi.com/dot/2018052900014.html?page=1>)
- *7 “野球選手の引退後の「日米格差」について考察する”
(<https://gendai.ismedia.jp/articles/-/51177?page=3>)

Bone & Joint Research Update No.68 : PDF magazine
2019 年 4 月 19 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-bjru010

本文目次