

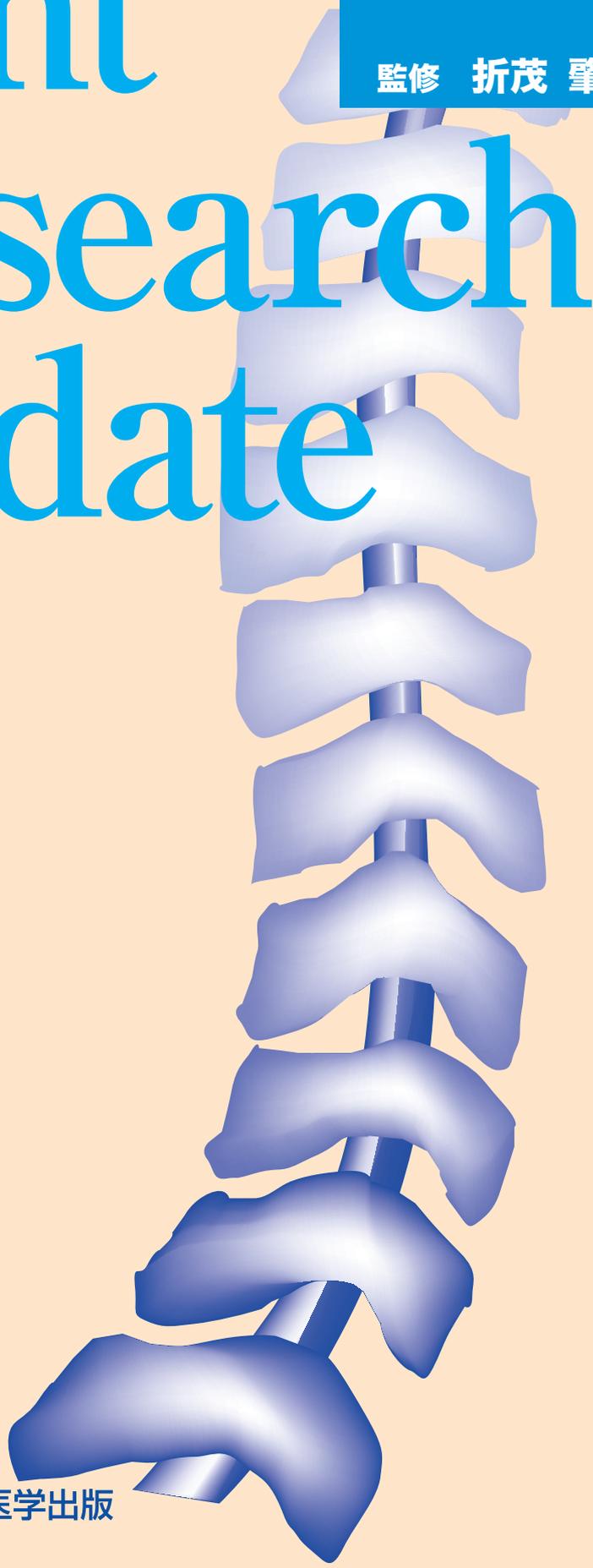
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 69
August
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

そうえん整形外科 骨粗しょう症・リウマチクリニック 院長

杉本 利嗣

医療法人社団栄宏会小野病院 名誉院長, 骨代謝疾患研究所 所長
島根大学医学部 名誉教授

田中 栄

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授

米田 俊之

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

(ABC 順)

本書は、PubMed (2018年12月～2019年4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。

医学の進歩により、従来治療が困難、不可能であった疾患に対する治療法が確立されてきました。関節リウマチに対する生物学的製剤やJAK阻害薬、骨粗鬆症に対するデノスマブやロモソズマブ、さらには低ホスファターゼ症に対するアスホターゼアルファなど、骨・関節疾患に対しても治療薬の選択肢が増えてきました。一方、オプジーボが臨床応用された際に大きな話題になったように、これらの新規薬剤の中には薬価が非常に高いものが存在します。海外では、脊髄性筋萎縮症の遺伝子治療薬に200万ドル以上の薬価がつけました。これらの薬剤では、画期的な作用機序や効果、あるいは治療不能であった疾患に対する新規治療法に対して、高額な薬価が認められたものと考えられます。骨粗鬆症などの頻度の高い疾患には、非常に高額な薬品が臨床応用されるとは思えません。しかし、骨粗鬆症に対する薬剤開発が一段落した現状では、今後画期的な作用を有する新規薬剤が開発されるのかどうか注目したいと思います。

さて本号でも、監修者、顧問、編集者の議論により、骨、関節、筋肉などに関する基礎的論文13報、臨床的論文17報が選ばれ、専門の先生方により解説されています。基礎的論文では、破骨細胞の起源に関する論文、筋肉や神経と骨との関連についての研究、あるいは副甲状腺ホルモンの作用機序に関する検討など、多くの重要な成績が報告されています。また臨床的にも、骨吸収抑制薬使用に伴う問題や骨折頻度に関する研究、関節リウマチ患者の治療に関する検討などの興味深い話題が取り上げられています。これらの新たな成績が、読者の方々の研究や診療において有用な知見であることを願っております。ただし日本製薬工業協会の規定により、一部のウェブサイトでは、30報すべての記載は御覧戴けない状況となっております。何卒ご理解のほど、お願い申し上げます。

2019年8月

I. 臨床的研究

A. 病因・病態

- アルドステロンやアンジオテンシンIIによるPTH調整は高アルドステロン症状態では鈍化しており，副腎摘除後に救済される ————— 1
- 橈骨遠位端骨折を有するサルコペニア患者の骨格筋における，ビタミンD受容体遺伝子とタンパク発現の変化 ————— 2
- 慢性腎臓病は脊椎ではなく大腿骨における低骨密度と関連する ————— 3

B. 診断

- 成年日本人におけるビタミンD欠乏予測のための簡易質問票 ————— 5
- Mild VF（背椎椎体骨折）と severe VFの有病率・関連因子の差異：ROADスタディ第3回調査より ————— 7
- 国内の大腿骨近位部骨折発生率推計2012～2015年—保険請求データベースをもとに ————— 8

C. 治療

- 副甲状腺機能低下症の生活の質は組み換え副甲状腺ホルモン（1-84）による治療により8年間を通して改善する ————— 9
- 閉経後骨粗鬆症に対する経口ビスホスホネート治療中止後の骨代謝マーカーを用いた観察の臨床的有用性 ————— 10
- デノスマブ長期使用閉経後骨粗鬆症患者における侵襲的な口腔内処置とイベント ————— 11
- 妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症：2000年～2015年までのオーストラリアの四次紹介産科病院における母児の予後の検討 ————— 13
- 抗RANKL抗体中止後の急性高カルシウム血症および過剰な骨吸収亢進に関する症例報告と文献的考察 ————— 14
- 論文1) 人工膝関節置換はどれくらいもつのか？ 15年以上の経過を含む case series と national registry reports の systematic review と meta-analysis
論文2) 人工股関節置換はどれくらいもつのか？ 15年以上の経過を含む case series と national registry reports の systematic review と meta-analysis — 16
- 糖尿病治療薬メトホルミンによる骨折リスク減少—臨床と基礎 ————— 18

D. リウマチの臨床

- TNF阻害薬により関節リウマチ患者が人工関節置換手術に至る割合は減るのか：英国レジストリを用いた傾向スコア分析より ————— 20
- 疾患コントロール達成後の関節リウマチ患者におけるTNF阻害薬ならびに従来型合成DMARDs段階的漸減療法の比較：無作為化比較TARA試験の初年結果 ————— 21
- ポリファーマシーは治療反応性および重篤な有害事象に関連している：英国リウマチ学会の関節リウマチに対する生物学的製剤レジストリーからの結果 ————— 22

- 第Ⅱ相DRIVE試験から日本人関節リウマチ患者の予後サブグループ別の骨破壊に関するデノスマブの有効性 ————— 23
- HR-pQCTで検出された皮質骨断裂，骨密度および微細構造の前向き追跡調査：関節リウマチ患者および健常者における研究 ————— 24

Ⅱ. 基礎的研究

A. 骨芽細胞と骨・軟骨形成，骨基質蛋白

- 骨細胞発現Sema3Aが骨細胞自身に作用し，エストロゲンの作用を調整することで骨老化を抑制する ————— 26
- グルタミン酸代謝は骨格幹細胞の増殖と分化系列決定を制御する ——— 27
- TRAP⁺マクロファージ系細胞は骨膜細胞を動員し膜性骨化と骨再生を誘導する ————— 29
- Tgif1欠損は骨リモデリングを弱め，副甲状腺ホルモンに対する同化反応を鈍くする ————— 31

B. 破骨細胞と骨吸収

- 血管内皮細胞のたんぱく質分解活性と骨吸収能を有しない破骨細胞との相互作用は長軸方向の骨成長を制御する ————— 33
- 破骨細胞の発生起源，機能的維持，遺伝的レスキュー ————— 35
- ビスホスホネート製剤の口腔内局所投与は，ゾレドロン酸投与マウスの抜歯後の創傷治癒を促進し顎骨壊死を予防する ————— 37

C. 炎症・免疫と骨

- コレステロール代謝経路CH25H-CYP7B1-ROR α は変形性関節症を制御する ————— 39
- ラットにおいてポルフィロモナス・ジンジバリスは実験的に歯周炎および抗CCP2関連関節炎を誘発する ————— 41

D. 神経・筋肉と骨

- Irisinは α Vインテグリン受容体を介し骨と脂肪に作用する ————— 42
- 視床下部弓状核Kiss1陽性ニューロンのエストロゲンシグナルは末梢のエストロゲンの骨形成促進作用を抑制する ————— 44
- プロスタグランジンE₂は知覚神経による骨恒常性の制御に関与する ——— 46

- U.S.A. Hotline Apollo11号から50年後の米中宇宙競争 ————— 48

アルドステロンやアンジオテンシンⅡによるPTH調整は高アルドステロン症状態では鈍化しており，副腎摘除後に救済される

PTH modulation by aldosterone and angiotensin II is blunted in hyperaldosteronism and rescued by adrenalectomy

Lenzini L, Prisco S, Vanderrielle PE, Lerco S, Torresan F, Maiolino G, Seccia TM, Iacobone M, and Rossi GP

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. doi: 10.1210/jc.2019-00143.

First Online: March 13, 2019

© 2019 Endocrine Society

■背景と目的

副腎皮質球状層と副甲状腺の関連を示唆する知見が集積されている。本検討では，アンジオテンシン変換酵素阻害によりアンジオテンシンⅡを阻害する薬剤であるカプトプリルによるPTH分泌への影響 (*In vivo*)，アルドステロンおよびアンジオテンシンⅡによる直接的なPTH分泌作用 (*ex vivo*) という2つの仮説を検証した。

■デザインと方法

本態性高血圧 (EH)，原発性アルドステロン症 (PA) [両側性副腎過形成 (BAH) およびアルドステロン産生腺腫 (APA)] において，カプトプリル50mg内服による血中PTH濃度の変化を調べた。APA患者は手術前後で検討した。原発性副甲状腺機能亢進症患者から得られた副甲状腺培養細胞においてアンジオテンシンⅡ (10^{-7} M)，アルドステロン (10^{-7} M) のPTH分泌への影響を検討した。

■結果

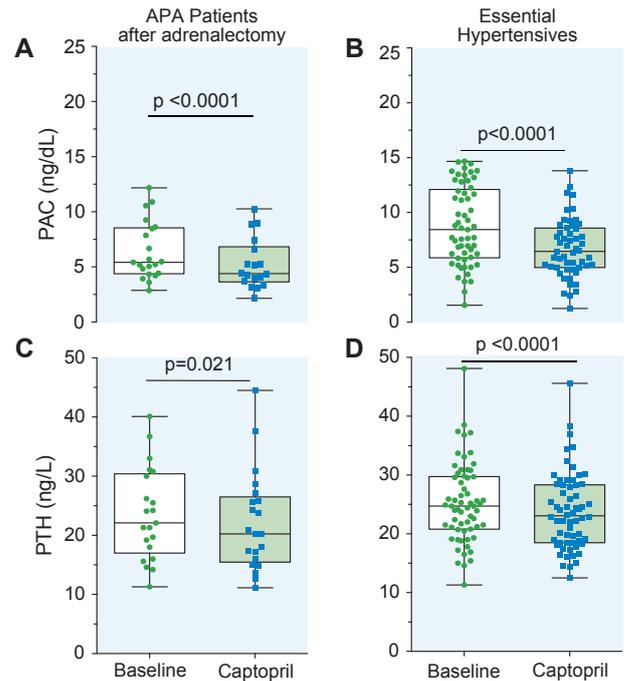
カプトプリルは，EH，APA術後においてPTH濃度を低下させた (図1)。一方で，APA術前，BAHにおいてはPTH濃度に影響しなかった。ヒト副甲状腺の初代培養細胞において，アルドステロンおよびアンジオテンシンⅡのいずれもPTH分泌を著明に増加させた。この作用はミネラルコルチコイド受容体 (MR) やアンジオテンシンⅡ1型受容体 (AT1R) を介しており，それぞれカンレノンとイルベサルタンにより無効となった (図2)。副甲状腺細胞にはMRやAT1Rの発現が認められた。

■結論

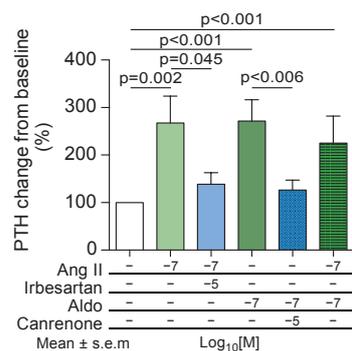
本検討から，副甲状腺細胞においてPTH調節機構にレニン—アンジオテンシンⅡ—アルドステロン系が関与していることが示唆された。さらに，軽度の副甲状腺機能亢進症はPAの特徴の1つであり，副腎摘除により修復されるという考え方を支持する結果となった。

■コメント■

PA患者においてPTH濃度が高いことが従来から知られていた。この機序として，アルドステロンによる尿中Ca排泄の増加が体内Caバランスを負に傾け，二次的にPTH分泌を促進させると考えられていた。本検討により，



【図1】カプトプリル負荷における血清アルドステロン濃度 (PAC)，PTH濃度への影響。カプトプリル50mg内服前後のPAC，PTH濃度。A,C 術後APA患者，B,D 本態性高血圧患者。



【図2】アルドステロンおよびアンジオテンシンⅡのPTH分泌への影響。ヒト副甲状腺腺腫由来培養細胞においてアンジオテンシンⅡ，AT1Rアンタゴニスト (イルベサルタン)，アルドステロン，MR拮抗薬 (カンレノン) を添加後のPTH濃度。

アルドステロンはヒト副甲状腺において直接的にPTH分泌を促進することが示され，従来から考えられていた副甲状腺—副腎クロストークに関わる新たな機序が示された。興味深いことに，この連関は未治療のPAにおいては鈍化しており，いまだ明らかにされていないクロストークの意義について改めて考えさせられる報告である。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和

橈骨遠位端骨折を有するサルコペニア患者の骨格筋における、ビタミンD受容体遺伝子とタンパク発現の変化

Altered gene and protein expressions of vitamin D receptor in skeletal muscle in sarcopenic patients who sustained distal radius fractures

Roh YH, Hong SW, Chung SW, and Lee Y-S

Journal of Bone and Mineral Metabolism. doi: 10.1007/s00774-019-00995-0. First Online: 21 February 2019.

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

はじめに

骨格筋細胞にはビタミンD受容体 (VDR) が発現するが、VDR発現と筋量・筋機能の関連について詳細は不明である。今回、橈骨遠位端骨折を有するサルコペニア患者と非サルコペニア患者において、前腕筋のVDR遺伝子とタンパク発現を比較することを目的とした。

方法

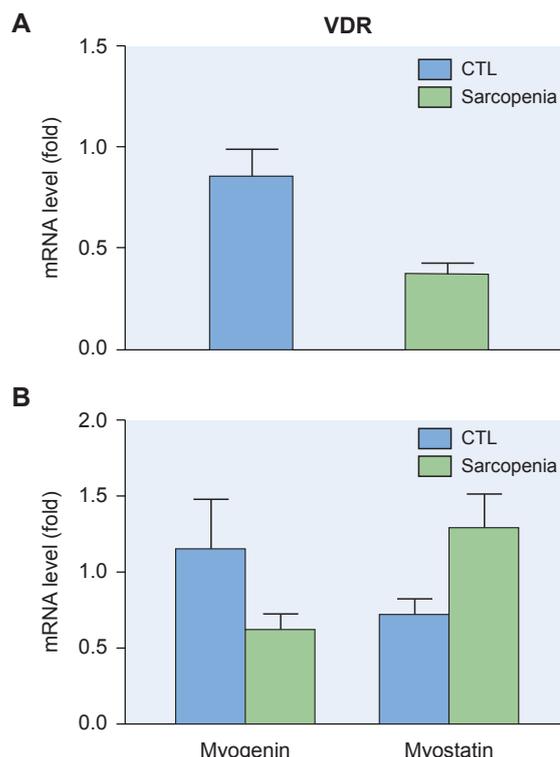
軽微な外傷による橈骨遠位端骨折に対し2週間以内に手術を施行したサルコペニア患者 (平均63.4歳) 20人と、年齢と性別を合致させた非サルコペニア患者 (平均62.1歳) 20人を対象とした。サルコペニアはAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) による握力・歩行速度、骨格筋量を用いたアジア人のための診断法により診断した。採取した方形回内筋組織 (1cm³) を用いて、VDR、筋分化マーカーであるmyogenin、さらに骨格筋から分泌され骨格筋量を負に制御するマイオカインであるmyostatinのmRNAレベルをリアルタイムPCR法で測定した。さらに、免疫蛍光染色によりVDR発現を評価した。

結果

サルコペニア患者は非サルコペニア患者と比較して、方形回内筋におけるVDRとmyogenin mRNAの発現が有意に低く (各々 $p=0.012$, $p=0.017$)、myostatin mRNA発現は有意に多かった ($p=0.010$) (図)。また非サルコペニア患者はサルコペニア患者と比較して、方形回内筋におけるVDRタンパク発現は2.1倍多く ($p=0.018$)、myostatinタンパク発現は2.6倍少なかった ($p=0.015$)。一方 myogeninタンパク発現は両群で有意な差を認めなかった。免疫蛍光染色では、VDRを発現する方形回内筋細胞の密度は非サルコペニア患者と比較してサルコペニア患者で少なかった。

結論

橈骨遠位端骨折を有するサルコペニア患者では非サルコペニア患者と比較し、骨格筋におけるVDR遺伝子とタンパク発現が減少する。



【図】サルコペニアと非サルコペニア患者(コントロール:CTL)の前腕筋におけるA: VDR, B: myogeninとmyostatinのmRNA発現レベルの比較

コメント

ヒトで初めて、サルコペニアの病態にVDR低下やmyostatin増加が関与していることが明らかになった貴重な論文である。サルコペニアの予防・治療のためにビタミンDの投与を検討する際は、筋のVDR発現も考慮する必要がある。また、本検討では主に速筋で構成される方形回内筋を用いているが、サルコペニアでは筋組成の速筋化が重要であり遅筋での検討が必要と思われる。

今後縦断研究によるサルコペニアと筋のVDR発現低下についての因果関係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

慢性腎臓病は脊椎ではなく大腿骨における低骨密度と関連する

Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine

Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moysés RMA, and Elias RM

Osteoporosis International 30 : 1015-1023, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

要旨

骨粗鬆症は、二重エネルギー X線吸収法によって測定された骨密度 (BMD) に基づいて定義されるため、慢性腎臓病 (CKD) では他の骨疾患の関与はあるものの、骨粗鬆症も認められるといえる。CKDの進行に伴って正常な BMD の割合が低下し、一方で骨量減少・骨粗鬆症の割合が増加するが、多くは大腿骨において認められ、これは腎機能低下患者の特徴的所見である。

緒言

骨粗鬆症は慢性腎臓病 (CKD) 患者において高頻度に認められる。著者らは腎臓病患者における骨密度 (BMD) の特徴を調査し、二重エネルギー X線吸収法 (DXA) によって測定される低 BMD が腎機能の低下に伴って増加し、ミネラル骨疾患のバイオマーカーと相関すると仮説を立てた。

方法

2008年1月1日から2017年12月31日までに得られた DXA 値と測定時の臨床データ、人口統計学的指標、生化学データを記録した。本研究では1,172人の患者データを含めた (女性81.3%, 白人79.9%, 糖尿病8.1%)。

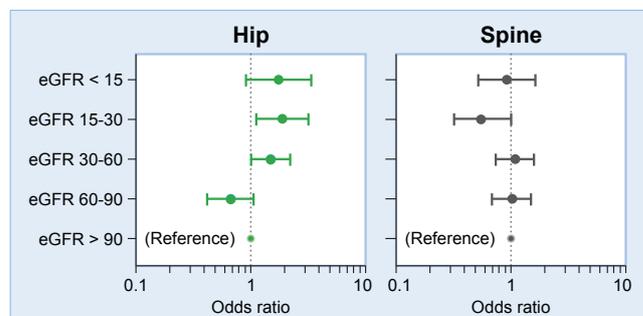
結果

大腿骨近位部または腰椎のうち少なくとも1つの部位において骨量減少/骨粗鬆症であったのは、それぞれ32.7%, 20.0%であった。CKDの進行に伴い正常 BMD 患者の割合は減少し、骨量減少/骨粗鬆症の割合が増加した。この所見は、多くは大腿骨近位部において認められ、特に推定糸球体濾過量 (eGFR) < 60 mL/min/1.73 m² の患者で認められた。高齢や副甲状腺機能亢進症は、大腿骨近位部の骨量減少/骨粗鬆症に対して独立したリスクであった (表)。一方、女性、高齢、イオン化 Ca の高値は腰椎における骨量減少/骨粗鬆症と関連していた。大腿骨近位部の骨量減少/骨粗鬆症のオッズ比は、eGFR > 90 mL/min/1.73 m² を対照とすると、eGFR 30 ~ 60, 15 ~ 30 mL/min/1.73 m² ではそれぞれ1.51 (95% CI 1.01 ~ 2.24) と 1.91 (95% CI 1.13 ~ 3.20) であった (図)。腰椎の骨量減少/骨粗鬆症のリス

【表】 大腿骨近位部、腰椎における骨量減少/骨粗鬆症のリスクに対する重回帰分析

	Relative risk	95%CI lower-upper	P
Total HIP			
Entire group			
Age (each year)	1.043	1.031–1.056	0.0001
Female gender	1.141	0.755–1.723	0.532
iCa	1.206	0.759–1.917	0.427
PTH ≥ 65 pg/mL	1.954	1.355–2.819	0.0001
eGF (each mL/min)	0.997	0.991–1.003	0.301
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²			
Age (each year)	1.046	1.028–1.063	0.0001
Female gender	1.451	0.807–2.609	0.214
iCa	1.168	0.661–2.065	0.592
PTH ≥ 65 pg/mL	2.238	1.324–3.783	0.003
eGFR, each mL/min	0.997	0.983–1.012	0.693
SPINE			
Entire group			
Age (each year)	1.043	1.032–1.055	0.0001
Female gender	1.511	1.034–2.208	0.033
iCa	1.596	1.021–2.497	0.040
PTH ≥ 65 pg/mL	1.205	0.857–1.694	0.284
eGFR (each mL/min)	1.000	0.995–1.006	0.871
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²			
Age (each year)	1.024	1.009–1.040	0.001
Female gender	1.550	0.881–2.729	0.129
iCa	1.681	0.945–2.991	0.077
PTH ≥ 65 pg/mL	1.650	1.008–2.701	0.046
eGFR (each mL/min)	1.014	1.000–1.028	0.058

p値0.05未満を統計学的有意とした。
iCa: イオン化カルシウム, PTH: 副甲状腺ホルモン



【図】 eGFRによって測定されたCKDステージ別の大腿骨近位部 (緑丸)・腰椎 (黒丸)での骨量減少/骨粗鬆症のリスク
年齢、性別、副甲状腺ホルモン、イオン化Caで調整したモデル。eGFR > 90 mL/min/1.73 m² を対照として設定した。

クと関連しているCKDステージは認められなかった。

■結論

CKD患者の低BMDは年齢や副甲状腺機能亢進症と関連しており、大腿骨近位部優位に認められる。

■コメント■

本研究では、CKD患者の骨密度低下のリスクを測定部位に注目して比較検討しているが、脊椎の骨量は比較的保たれ、一方大腿骨近位部で優位に低下することを示している。CKDでは四肢の骨量が減少しやすく、皮質骨幅の減少や多孔性が増加し、この変化には副甲状腺ホルモンが関与するといった既報に合致した所見である。CKD患者では原発性骨粗鬆症とCKDにともなう骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)と両者の要素が混在していると考えられるが、CKD-MBDが骨密度に与える影響は大腿骨近位部に強く認められることが再確認された。ただし、CKDの進行に伴い身体活動量や四肢筋力の低下があると思われるため、病態の正確な理解のためには、これらの因子による調整が望まれる。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

成年日本人におけるビタミンD欠乏予測のための簡易質問票

A simple questionnaire for the prediction of vitamin D deficiency in Japanese adults (Vitamin D Deficiency questionnaire for Japanese: VDDQ-J)

Kuwabara A, Tsugawa N, Mizuno K, Ogasawara H, Watanabe Y, and Tanaka K

Journal of Bone and Mineral Metabolism. doi: 10.1007/s00774-018-0984-2. First Online: 5 February 2019

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

背景

過去の疫学研究から、ビタミンD欠乏が骨折、心血管疾患、癌、感染症をはじめとした様々な疾患の発症リスクと相関することが示されている。ビタミンD欠乏を評価するためには、血清25-水酸化ビタミンD [25 (OH) D] 濃度の測定が必要である。血清25 (OH) D濃度が20 ng/mL未満を以て、ビタミンD欠乏と診断する。しかし、コスト面などの問題により、健常人において血清25 (OH) D濃度の測定によりビタミンD欠乏を評価するのは困難である。そこで筆者らは、ビタミンD欠乏のリスクを評価するための簡易質問票を開発した。

対象と方法

19～70歳の649名（男性275名、女性374名）の健常日本人を対象とした。除外基準として、肝障害、慢性腎臓病、炎症性腸疾患、癌、糖尿病、骨粗鬆症を有する者とした。また、ビタミンDの補充を受けている者も除外した。全コホートを無作為に解析群434名、検証群215名に割り付けた。ビタミンD欠乏の予測モデルは、後方視的なロジスティック解析に基づいて構築した。ビタミンD欠乏に有意な関連の認められた項目について、標準化偏回帰係数 (β) を基にスコア化した。これらのスコアを集計して、最終的にビタミンD欠乏のリスクスコアとした (VDDQ-Jスコア: 0～54点)。VDDQ-J簡易質問票を図1に示す。

結果

ビタミンD欠乏は649名の対象者のうち、54.1%に認められた。解析の結果、ビタミンD欠乏の予測モデルは、7項目の要素で構成されることとなった(図1)。7項目とは、年齢、性別、採血時の季節、運動習慣、日焼け対策、日光暴露、魚の摂取頻度である。これら各項目のスコアを合計し、0から54点までのスコアを算出する。ROC曲線を用いた解析の結果、カットオフ値を31点とすると、本スコアによるビタミンD欠乏の予測は、感度61%、特異度79%、陽性的中率81%、陰性的中率57%となった。

【表】 VDDQ-Jスコア

	Score
Age	
≥50 y=ref	0
40 to < 50y	0
< 40 y	5
Sex (M/F)	
M = ref	0
F	8
The season of blood draw	
Summer (July to September) = ref	0
Fall (October to December)	4
Winter (January to March)	7
Exercise habit	
More than twice per week = ref	0
Once per week	0
1 to 2 times per month	5
Never	7
Suntan × Sunscreen use	
Suntan × without sunscreen use = ref	0
Suntan × with sunscreen use	2
Without suntan × without sunscreen use	2
Without suntan × with sunscreen use	9
Sun exposure in the last 3 months	
Always = ref	0
More often than not	0
Sometimes	0
Infrequently	6
Never	9
Intake of fish containing high vitamin D	
≥ 2 per week = ref	0
< 2 per week	9

各7項目のスコアを集計し、ビタミンD欠乏症リスクスコアとする。54点が最高点で、最もビタミンD欠乏が疑われる。本検討では、31点以上がビタミンD欠乏を予測する最もよいスコアとなった。

結語

筆者らの開発したVDDQ-J簡易質問票による評価は、幅広い対象に対して簡易にビタミンD欠乏を予測し得ることが示された。VDDQ-Jスコアは臨床の現場あるいは疫学研究において、ビタミンD欠乏のリスクを評価する手段として有用であると考えられた。

■コメント■

本邦では従来、血清25(OH)D濃度の測定が保険収載されていなかった。最近骨粗鬆症、あるいはビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症を対象に25(OH)Dの測定が保険収載された。ほぼ同時に、日本骨代謝学会や日本内分泌学会などから、ビタミンD不足・欠乏の判定指針が発表された。過去の疫学研究から、ビタミンD欠乏はくる病・骨軟化症の原因となるばかりではなく、骨折や心血管疾患、癌、感染症、糖尿病などのメタボリックシンドロームのリスクと相関することが示されてきた。一方、近年の研究では、ビタミンD欠乏患者にビタミンD補充を行っても、心血管疾患や癌、糖尿病などの発症は統計学的に抑制されないことが報告されている。これらの成績は、長期間のビタミンD欠乏状態が様々な疾患のリスクとなる可能性や、ビタミンD欠乏症になるような生活習慣そのものが疾患リスクである可能性を示している。本簡易質問票により、多くの一般人口におけるビタミンD欠乏のリスク予測、さらには早期からの生活習慣指導を含めた保健活動などが可能となることが期待される。

福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科 高士 祐一

Mild VF (脊椎椎体骨折) と severe VF の有病率・関連因子の差異： ROAD スタディ第3回調査より

Differences in prevalence and associated factors between mild and severe vertebral fractures in Japanese men and women: the third survey of the ROAD study

Horii C, Asai Y, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, and Yoshimura N

Journal of Bone and Mineral Metabolism. doi: 10.1007/s00774-018-0981-5. First Online: 3 January 2019.

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

■背景

脊椎椎体骨折(VF)は骨粗鬆症性骨折の中で最多であり、日常生活活動度(ADL)や生活の質(QOL)障害の原因となるだけでなく、死亡率も高い。医療機関を受診するのはVFの約1/3と言われており、一般住民における調査が重要であるが、本邦における疫学的報告は限られている。

■目的

本邦一般住民における形態学的VFの有病率・高位・関連因子を明らかにすること。

■方法と対象

ROADスタディは2005年に開始した大規模住民コホート研究である。本研究ではROADスタディ第3回調査(2012～13年実施)山村・漁村コホートにおいて実施した立位全脊椎側面単純レントゲン調査結果を用いた。対象は1,544人(男性:506人,女性:1,038人,平均年齢:65.6歳)である。VFの診断は、X線写真のT4～最尾側椎体をGenantの半定量法(SQ)(grade 0:正常～3:重度変形の4段階)を用い、SQ \geq 1をVFとし、さらにSQ=1をmild VF, SQ \geq 2をsevere VFと定義した。対象者には、X線検査の他に、DXAを用いて腰椎L2～4及び大腿骨近位部の骨密度(BMD)を測定し、インタビュアー管理の質問票、身体計測、6m歩行テスト、整形外科医による診察を行った。

■結果

VFの有病率は男性25.9%,女性19.1%であった。その内訳をみるとMild VFは男性21.2%,女性10.0%, severe

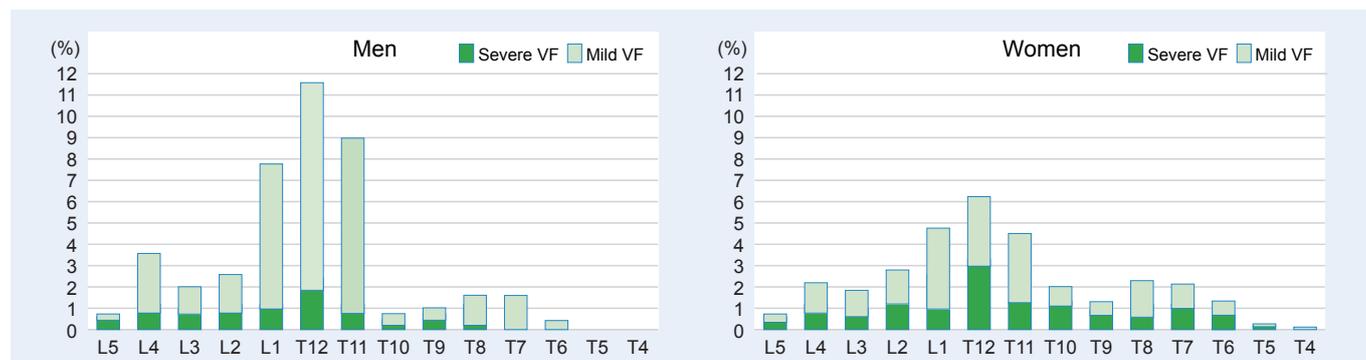
VFは男性:4.7%,女性9.1%となり、mild VFは男性に、severe VFは女性に有意に多かった(mild VF: $p < 0.001$, severe VF: $p = 0.003$)。VFの有病率を高位別にみると、男女共に胸腰椎移行部に多く、特にT12が最多であった。他に中位胸椎(T7～8)にも小さなピークがあった(図)。

VFと腰痛、歩行能力との関連を解明するために、VFの有無を目的変数に、腰痛の有無、歩行能力低下(通常歩行速度 < 0.8 m/秒または歩行に支持が必要)を説明変数として、性、年齢、居住地域、体格指数(kg/m²)、飲酒、喫煙、腰椎BMDを調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、severe VFは腰痛、歩行能力低下と有意に関連した(腰痛: $p = 0.02$, 歩行能力低下: $p < 0.001$)が、mild VFはいずれとも有意な関連がみられなかった。さらに複数椎体のVFと腰痛、歩行速度との関連を同様に解析したところ、女性において歩行能力低下と有意に関連した[調整オッズ比:2.77(95%信頼区間:1.57～4.91)]が、男女とも腰痛との有意な関連は認めなかった。

■結論と考察・コメント

形態学的VFの有病率はmild VFは男性に、severe VFは女性に多い事が明らかとなった。また、severe VFと歩行能力低下との関連が明らかにされた。Mild VFは続発VFのリスク因子であるとの報告もあることから、今後も追跡調査を継続し、mild VFを含めたVFの他の骨折や運動器疾患への影響を解明していく予定である。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 堀井 千彬



【図】 Mild VF(椎体骨折)と severe VFの男女別・高位別有病率(%)

国内の大腿骨近位部骨折発生率推計2012～2015年—保険請求データベースをもとに

Estimates of hip fracture incidence in Japan using the National Health Insurance Claim Database in 2012-2015

Tamaki J, Fujimori K, Ikehara S, Kamiya K, Nakatoh S, Okimoto N, Ogawa S, Ishii S, and Iki M

Osteoporosis International 30 : 975-983, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

■背景と方法

大腿骨近位部骨折について、全国規模の症例登録制度は、日本では確立していない。最近公開されたNDB(National Database of Health Insurance Claims)を用いて、大腿骨近位部骨折の発生数と地域差を調べた。骨粗鬆症薬の処方、骨代謝マーカーや骨密度検査との関連も評価した。

■結果

大腿骨近位部骨折の人口当たりの発生率について、2012～2015年の推移を見た。年齢を調整すると、女性では有意差がなかったのに対し、男性は有意に増加していた($p = 0.002$)。

ここ4年間の発生率の傾向を年齢層別に見ると、女性は75～84歳では発生率が減少しており、85～89歳でも増加は見られなかった。一方男性は、75～84歳では発生率が変わらず、85～89歳では増加していた。男性女性いずれも、骨粗鬆症薬の処方、骨代謝マーカーや骨密度検査は増えていた。

各都道府県別に見ると、大腿骨近位部骨折の発生は西高東低の傾向が見られ(図)、発生率は最大で2倍の開きがあった。

■結論

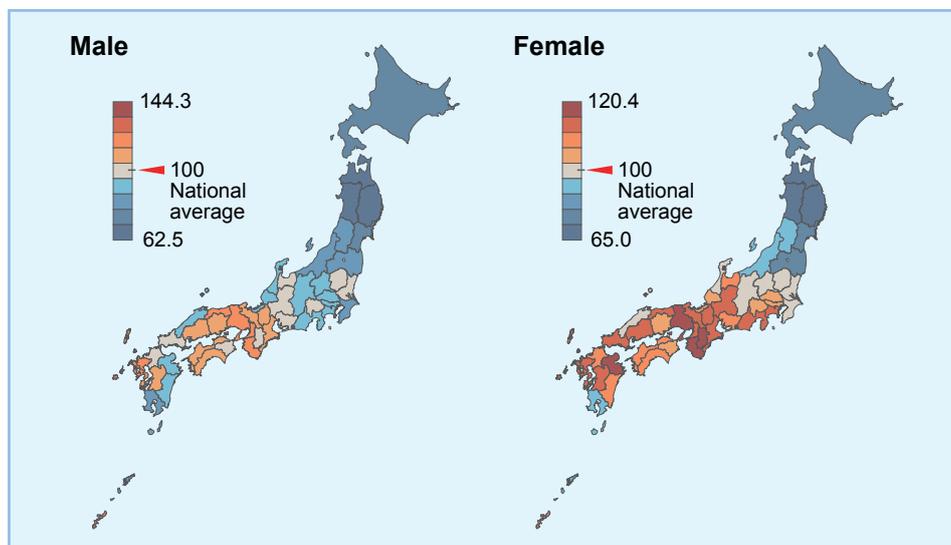
大腿骨近位部骨折の年齢調整人口当たり発生率は、2012～2015年の間、女性は有意な変化はなかったが、男性は増加した。

■コメント

NDBオープンデータを用いた、大腿骨近位部骨折の発生率に関する疫学調査である。NDBオープンデータは、ウェブ上で公開されており、自由に閲覧することが可能である。個々の症例に紐づいたデータは分からないが、医療政策立案に必要な大まかな傾向を掴むには大変有用かつ貴重なデータであり、筆者も活用している。大腿骨近位部骨折発生が“西高東低”の傾向であることは古くから指摘されており、NDBデータでも検証された。興味を唆る“西高東低”の要因については、本研究の範囲を超える。

本研究で特筆すべきは、男性骨粗鬆症の増加であろう。国民全般ではなく、まずは医療者に対して、男性骨粗鬆症の啓発活動がなされるべきと考える。

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



【図】各都道府県別、人口当たり大腿骨近位部骨折発生比(2015年、全国平均を100とする)

副甲状腺機能低下症の生活の質は組み換え副甲状腺ホルモン(1-84)*による治療により8年間を通して改善する

Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) throughout 8 years of therapy

Tabacco G, Tay YD, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, Almonte MG, Rubin MR, and Bilezikian JP

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104 : 2748-2756, 2019

© 2019 Endocrine Society

背景

副甲状腺機能低下症は低カルシウム血症と副甲状腺ホルモンの欠如あるいは不足によって特徴づけられる稀な疾患である。標準治療はカルシウムと活性型ビタミンD製剤の投与である。しかしながら、同治療は副甲状腺ホルモンの作用を代替するものではなく、高用量の投与は長期的な合併症に関連する可能性がある。米国では2015年から、欧州では2017年から副甲状腺機能低下症の治療として組み換えヒト副甲状腺ホルモン(1-84)(rhPTH)が使用可能となった。これまでにrhPTHが患者の生活の質(quality of life, QOL)を改善することは報告されているが、長期的な効果は明らかでない。

目的

8年間のrhPTH治療のQOLへの影響と長期的な有用性を明らかにする。

対象と方法

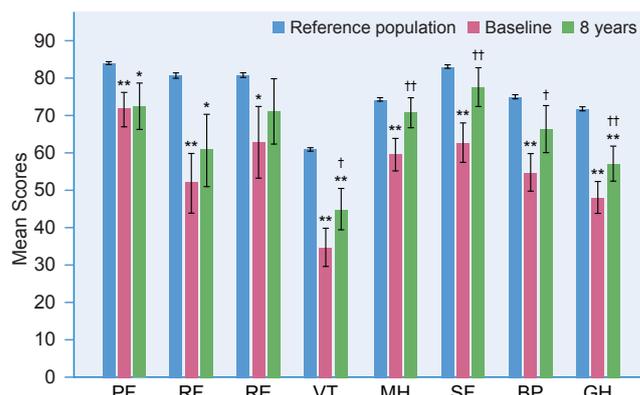
副甲状腺機能低下症の患者20人(外科手術後12人,特発性8人)を対象に、健康関連QOL尺度36-Item Short Form Health Survey(SF-36)を用いてrhPTHのQOLへの影響を検討した前向きオープンラベル試験。

結果

rhPTHは8つのSF-36要素のうち5つ(活力, 社会生活機能, 心の健康, 体の痛み, 全体的健康感)を有意に改善し, 3つ(社会生活機能, 心の健康, 体の痛み)は対照群と同等まで改善した。精神的側面のQOLを表すサマリースコア(MCS)の改善は8年間維持され, 身体的側面のQOLを表すサマリースコア(PCS)の改善は6年間認められた。治療開始前のQOL低値はよりよい改善と関連した。MCS238未満, PCS245未満はそれぞれ90%, 100%の患者の改善を予測した。カルシウム投与が減った患者では, 減らなかった患者よりもMCS, PCSが改善した。カルシトリオール投与量が減り, 罹病期間が短い患者でPCSは改善した。

結語

rhPTH(1-84)は副甲状腺機能低下症患者の長期的な健康感を改善することが明らかとなった。この改善効果は開始時にSF-36スコアが低かった患者でより顕著であ



【図】SF-36指標の8つの要素の治療開始前と8年治療後の規範データ
*P < 0.05 vs 対照群, **P < 0.01 vs 対照群, †P < 0.05 vs 治療開始前, ††P < 0.01 vs 治療開始前。PF: 身体機能, RF: 日常役割機能(身体), RE: 日常役割機能(精神), VT: 活力, MH: 心の健康, SF: 社会生活機能, BP: 体の痛み, GH: 全体的健康感

り, カルシウムや活性型ビタミンD製剤が減量できた患者ではよりQOLが改善することが示された。

コメント

副甲状腺機能低下症の従来治療は、カルシウムと活性型ビタミンD投与によって血中カルシウムとリン濃度を維持することであるが、QOLの改善までは期待できない。また、副甲状腺機能低下症の根治療法はないため、本試験によりrhPTHが長期的にQOL改善に寄与することを明らかにしたことは重要な結果である。特にSF-36要素のなかでも社会生活機能, 心の健康, 体の痛みに改善が認められた点は興味深い。その機序は明らかではないが、PTHは血液脳関門を通過することができ、PTH2受容体も脳に発現していること、動物実験でPTH2受容体が不安や抑うつ制御に関与することが報告されている。また、従来療法では筋痙攣, テタニー, 関節・骨痛などの身体症状の解消は難しいが、rhPTHは体の痛みの要素も改善したことから、血中カルシウム, リン濃度の改善だけでなくrhPTHの神経認知への直接作用もある可能性が考えられる。8年間継続投与が可能であった少数患者での解析であることは留意すべきであるが、今後本邦でもrhPTHの臨床使用が可能となり、副甲状腺機能低下症のQOL低下にアプローチできるようになることが期待される。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

Keywords 副甲状腺ホルモン, 副甲状腺機能低下症, 生活の質, カルシウム, 活性型ビタミンD

[本文目次](#)

*組み換えヒト副甲状腺ホルモン(1-84)は副甲状腺低下症に対して本邦未適応です。

閉経後骨粗鬆症に対する経口ビスホスホネート治療中止後の骨代謝マーカーを用いた観察の臨床的有用性

Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis

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

Osteoporosis International 30 : 917-922, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

研究目的

骨粗鬆症患者において骨折のリスクが低い者は、ビスホスホネートの休薬を考慮することが示唆されている。骨代謝マーカー(BTM)の測定は、ビスホスホネート治療中止後の反応を監視するのに有用である可能性がある。骨代謝マーカーと総股関節(TH)骨密度の変化を比較することにより、ビスホスホネート治療中止の影響を評価した。

方法

3種類の経口ビスホスホネートの無作為化試験を完了した閉経後骨粗鬆症女性の中で、2年間の治療後、骨密度Tスコアが-2.5超で治療を中止することが臨床的に適切であると考えられた参加者において、さらに2年間の観察研究への参加に同意が得られた者を対象とした。CTXとPINPの骨代謝マーカーを用いて、(1)治療12または13週目で算出した最小有意変化(LSC)を超える増加、および(2)中止48週時の参照平均値を超える増加の生化学的変化量を評価した。

結果

50人の女性が本研究を完遂した。ビスホスホネート治療の中止48週間後、CTXおよびPINPの最小有意変化を超える者は各々66%、72%、参照平均値を超える者は各々64%、42%であった。骨代謝マーカーの抑制が持続している女性と比較して、骨代謝マーカーの増加が最大であった女性では、総股関節骨密度の減少量が有意に大きかった[CTXおよびPINPの平均差:-2.98%(95%信頼区間:-4.75~-1.22), $P<0.001$; -2.25%(-4.46~-0.032), $P=0.046$]。

結論

ビスホスホネート中止後の骨代謝マーカーの測定は、休薬している患者の評価に有用である可能性がある。最

【表】骨代謝マーカーの最小有意変化(LSC)またはビスホスホネート中止48週時の参照平均値(mean)で層別化したビスホスホネート治療中止後2年間の総股関節骨密度の平均変化率

	Criteria	N(%)	Mean TH BMD change (95%CI) over 2 years	Mean difference (95% CI)
CTX	> Mean	32 (65)	-2.35 (-3.16 to -1.55)	2.09 (0.71 to 3.47) **
	< Mean	17 (35)	-0.26 (-1.37 to 0.85)	
	>LSC	32 (65)	-2.65 (-3.39 to -1.91)	2.94 (1.65 to 4.23) ***
	< LSC	17 (35)	0.30 (-0.73 to 1.32)	
	Both	29 (59)	-2.58 (-3.38 to -1.78)	-2.98 (-4.75 to -1.22)***
	None	14 (29)	0.41 (-0.75 to 1.57)	
PINP	Either	6 (12)	-1.78 (-3.52 to -0.05)	-0.79 (-3.15 to 1.57)
				2.19 (-0.38 to 4.76)
	> Mean	21 (43)	-2.35 (-3.39 to -1.30)	1.26 (-0.12 to 2.64)
	< Mean	28 (57)	-1.09 (-1.99 to -0.18)	
	>LSC	35 (71)	-2.10 (-2.90 to -1.31)	1.66 (0.17 to 3.16) *
	<LSC	14 (29)	-0.44 (-1.70 to 0.82)	
	Both	18 (37)	-2.63 (-3.74 to -1.53)	-2.25 (-4.46 to -0.03)*
	None	11 (22)	-0.39 (-1.80 to 1.02)	
	Either	20 (41)	-1.40 (-2.45 to -0.36)	-1.23 (-3.11 to 0.65)
				1.02 (-1.15 to 3.19)

共分散分析法によるビスホスホネート中止48週時の骨代謝マーカーの群間比較。Both, >LSCかつ>mean; None, <LSCかつ<mean; Either, >LSCまたは>mean。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

小有意変化および/または参照平均値を超える骨代謝マーカーの増加は、ビスホスホネートの治療効果の喪失を反映し、骨密度が減少する可能性が高い患者を同定しうる。このような変化は、本治療再開の指標となるであろう。

コメント

ビスホスホネートを2年で休薬することや、休薬48週時点で評価した骨代謝マーカーを主要評価項目の指標とするなど、実臨床に実践できる研究モデルではないことに加え、本研究の休薬後の骨代謝マーカーの変化量が、骨折リスクを反映しうる臨床的意義を有するか不明など、研究成果の解釈に注意を要する点が多い。しかし治療経過の最小有意変化を再投薬の指標にする視点は、個別化医療の観点からも重要であろう。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

デノスマブ長期使用閉経後骨粗鬆症患者における侵襲的な口腔内処置とイベント

Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years

Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, Tierney A, Wagman RB, and McClung M

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104 : 2443-2452, 2019

© 2019 Endocrine Society

■背景

骨粗鬆症に対する骨吸収抑制薬での加療は、顎骨壊死という稀ではあるが非常に重篤な合併症を惹起することがある。7年間のFREEDOM延長試験における侵襲的な口腔内処置およびイベント（インプラント、抜歯、歯の脱落、歯石除去<スケーリング/ルートプレーニング>、顎の手術）と顎骨壊死の発症について検討した。

■方法

デノスマブの大規模臨床試験として3年間の二重盲検プラセボ対象試験（FREEDOM試験）とその後の7年間のオープンラベル試験（FREEDOM延長試験）がある。本検討では延長試験の3年目に参加者に対し、延長試験開始から2.5年目までの上記の侵襲的な口腔内処置/イベントの既往と6ヵ月以内の口腔内合併症について質問し、同様の質問を試験が終了する7年目まで半年おきに

繰り返した。本件は多施設国際共同研究であり、対象はデノスマブ60mgまたはプラセボを二重盲検下で3年間投与され、その後7年間オープンラベルでデノスマブを投与された閉経後骨粗鬆症女性患者である。

■結果

回答者（3,591名）の45.1%が少なくとも1回の侵襲的な口腔内処置を経験した。FREEDOM延長試験における顎骨壊死の発症症例数は13名で、投薬期間で調整した発症リスクは10,000人中5.2人/年であった。顎骨壊死のリスクは侵襲的な口腔内処置/イベントを経験した群において有意に高かった（0.68% vs 0.05%）。

■結論

侵襲的な口腔内処置は顎骨壊死の増加リスクとなることが明らかとなった。しかし顎骨壊死の発症率は非常に低く、また全例で適切な治療により改善した。

【表】顎骨壊死症例の詳細

Case	Treatment Group	Age at ONJ Onset (y)	Denosumab After ONJ Onset (No. of Doses)	TEs	Case Details (Possible Inciting Event)	Treatment
Resolved cases						
1	Crossover	74	Yes (6)	2	Osseous surgery for crown lengthening; endodontic therapy following dental fracture, bridge	Antibiotics
2	Crossover	85	Yes (3)	0	Improperly fitting partial upper and full lower dentures	Antibiotics, surgery
3	Crossover	76	Yes (1)	1	Periodontal disease	Antibiotics, surgery
4	Long-term	75	Yes (8)	2	Implants (#25 and #26) with a sinus lift after TEs, upper dentures, gingival bleeding and calculus, draining fistula near affected area	Surgery
5	Long-term	77	Yes (1)	0	Trauma related to an exostosis	Oral rinse, antibiotics
6	Long-term	76	Yes (2)	2	Periodontal disease	Antibiotics, surgery
7	Long-term	71	Yes (1)	2	Lower dentures, root canal, scalings/root planings, natural tooth loss, periodontal disease	Potassium chloride and analgesic gel, oral rinse, surgery
8	Crossover	82	No (0)	2	New dentures	Oral rinse, antibiotics, surgery
9	Crossover	81	No (0)	0	"Mouth sore"	Surgery
10	Long-term	82	No (0)	1	Pyogenic granuloma excised between tooth #26 and #27, xerostoma	Oral rinse
11	Long-term	78	No (0)	3	Upper denture fitting	Oral rinse, antibiotics
Ongoing case						
12	Long-term	83	Yes (3)	2	Periodontal disease, upper and lower dentures	Oral rinse, antibiotics, surgery
Unknown status						
13	Crossover	81	No (0)	0	Natural tooth loss; improperly fitting dentures	No treatment

FREEDOM延長試験での回答者(3,591名)における顎骨壊死の発症症例数は13名であったが、うち12名が調査を完了した。12名中11名が侵襲的な口腔内処置やイベントの後に顎骨壊死を発症し(11/1,621名: 0.68%)、1名のみ(症例9)が無関係に発症した(1/1,970名: 0.05%)。TE=tooth extraction: 抜歯。

Keywords 骨粗鬆症, デノスマブ, 顎骨壊死, 口腔内処置, 義歯

[本文目次](#)

■コメント■

デノスマブ長期投与（10年）での顎骨壊死の発症頻度（50/100,000人/年）は、これまでに報告されている経口ビスホスホネート長期投与（5年）での顎骨壊死の発症頻度（26/100,000人/年, *J Bone Miner Res.* 2016; 31: 16-35）と似通っており、骨吸収抑制薬の骨折予防効果を鑑みると高頻度ではないと思われる。またデノスマブ長期投与例での侵襲的な口腔内処置やイベント後の顎骨壊死発症リスク（0.68%）もビスホスホネートでの既報（0.5%, *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4634-4638など）と同等であった。口腔内処置の中では特に抜歯や義歯の不具合が顎骨壊死の発症との関係が強く、歯石除去は強い誘因となっていなかった。抜歯や義歯作成の際には、適切な縫合や調整によってリスクを極力低下させるように注意したい。本検討では顎骨壊死発症後13例中8例でデノスマブを継続し、7例で治癒を認めている。デノスマブの作用時間から、顎骨壊死発症時に休薬しても即座にリモデリングが活性化するとは考えにくく、逆に実際にデノスマブの効果が途絶えた際には急激に骨吸収が進むことが知られている（*J Bone Miner Res.* 2018; 33: 190-198）。本邦のポジションペーパーではARONJ発症時のデノスマブ休薬が勧められているが、継続したままでも顎骨壊死が治癒可能と示されたことから、いずれ推奨の変更も考慮されるべきかと考える。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症：2000年～2015年までのオーストラリアの四次紹介産科病院における母児の予後の検討

Primary hyperparathyroidism in pregnancy: Maternofetal outcomes at a quaternary referral obstetric hospital, 2000 through 2015

Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, and Lust K

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104 : 721-729, 2019

© 2019 Endocrine Society

■背景

妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症は、歴史的に母児の妊娠合併症の発症や死亡に関係すると報告されてきた。しかし、妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症に対する治療方針や外科的治療の最適時期などについては明らかではない。そこで、本研究では妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症について、内科的治療を行った群と外科的治療を行った群で、母児の予後を比較検討した。

■対象と方法

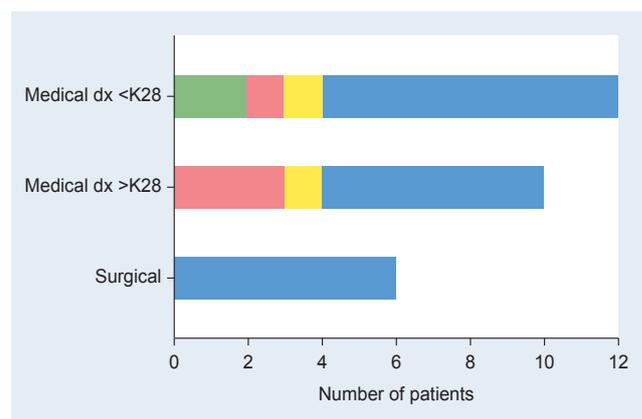
後方視的にカルテ情報を基に解析・検討した。オーストラリアの四次紹介産科病院で、2000年1月から2015年12月までに治療を受けた、14～50歳の妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症患者を対象とした。主要評価項目は、診断の時期、妊婦の補正血清Ca濃度、妊娠出産経過、原発性副甲状腺機能亢進症による合併症、出生体重、NICUへの入室とした。

■結果

22名の原発性副甲状腺機能亢進症合併妊婦が内科的に治療を受け、6名の妊婦が妊娠中に外科的に副甲状腺手術を受けた。外科手術を受けた妊婦のうち、5名は妊娠中期に、1名は妊娠32週で手術を受けた。内科的治療を受けた妊婦の多くは、妊娠初期には補正血清Ca濃度は <2.85 mmol/L (<11.4 mg/dL)で、妊娠後期に原発性副甲状腺機能亢進症の診断を受けている。内科的に加療を受けた妊婦の約30%に子癇前症が合併し、子癇前症を合併した群においては66%が早産の経過を辿った(図1)。早産であった新生児は全例未熟児のため、NICUへの入室を要した。外科的治療を受けた妊婦については、全例正期産で、手術による合併症は認められなかった(図1)。

■結語

本研究は症例数の少ない、後方視的検討ではあるが、内科的治療を受けた群で、外科手術群に比べ子癇前症や早産が高率に認められた。



【図】妊娠経過の予後

青：妊娠37週以上の正期産で、子癇前症を伴わなかった者

黄：妊娠37週以上の正期産で、子癇前症を伴った者

赤：妊娠37週未満の早産で、子癇前症を伴った者

緑：流産

dx; 診断

■コメント

後方視的検討で、nも少ない研究ではあるものの、妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症という稀な病態に関する貴重な報告である。本研究結果からは、妊娠中の原発性副甲状腺機能亢進症に対しては、外科的治療が有効である可能性が示唆される。ただし、本研究で手術を施行された例の外科的治療の理由については、明確にはされていない。手術の時期については、Discussionの中でも触れられているが、早産のリスクおよび麻酔薬による胎児の発育不良を考慮して、妊娠中期での手術の施行が最適と考えられる。手術や麻酔技術は年々向上しており、本研究でもそうであったように、手術の合併症のリスクは低下しているものと考えられる。

福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科 高士 祐一

抗RANKL抗体中止後の急性高カルシウム血症および過剰な骨吸収亢進に関する症例報告と文献的考察

Acute hypercalcemia and excessive bone resorption following anti-RANKL withdrawal: Case report and brief literature review

Roux S, Massicotte MH, Huot Daneault A, Brazeau-Lamontagne L, and Dufresne J

Bone 120 : 482-486, 2019

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

■背景

抗RANKL抗体；デノスマブは骨粗鬆症治療において使用されており、また、骨髄腫や固形腫瘍患者の骨合併症の治療および予防においても標準療法として利用されている。しかしながら、近年デノスマブ中止後に過剰な骨リモデリングを生じることが懸念されている。本稿では乳癌の骨転移予防目的の治験で高用量のデノスマブを5年間使用し、中止後に難治性高カルシウム血症を発症した症例を報告する。

■症例

症例は54歳女性で、乳癌手術後の骨転移予防を目的とした補助療法として高用量デノスマブの第3相治験に参加し、1ヵ月毎のデノスマブ120 mg 皮下投与を6ヵ月間施行し、その後3ヵ月毎の投与を5年間施行された。投与終了4ヵ月後より全身の疼痛、口渇、便秘、筋力低下が出現した。精査の結果高カルシウム血症：12.4 mg/dL (8.30 ~ 10.22) を認めた。また疼痛部位と一致して手のX線での骨膜下骨吸収像、および骨シンチグラフィにおける長管骨骨幹部のびまん性の取り込みを認めた。採血結果から副甲状腺機能亢進症は除外され、本症例の著明な骨リモデリングは高用量デノスマブ中止後のRANKL-RANKシグナルのリバウンドによる亢進に起因すると考えられた。本症例では遷延する高カルシウム血症を管理するために、補液に加えて経静脈ビスホスホネートの反復投与を要した。その後本症例は寛解を認め、アロマターゼ阻害薬アナストラゾールで加療中である。

■考察

デノスマブ中止後の急激な骨吸収は閉経後骨粗鬆症症例ではおよそ1年にわたって認められることが知られており、その間に多発椎体骨折を発症した症例も報告されている。また小児の骨巨細胞腫、若年性バジェット病、線維性骨異形成症、骨形成不全症IV型でも同様の高用量デノスマブ中止後の急激な骨吸収が報告されているが、高カルシウム血症の発現はRANKL発現亢進を伴う骨巨細胞腫やバジェット病に限られていた。高用量デノスマブ中止後の高カルシウム血症は、これまでの報告で



【図】全身の骨シンチグラフィ (^{99m}Tc -MDP)
大腿骨および脛骨骨幹部、大腿骨遠位端および大腿骨頭、骨盤骨、両側橈骨、両側上腕骨および関節窩にびまん性の取り込み増加を認める。



【図】指骨のX線
第3、5基節骨の撓側に骨膜下骨吸収を認める。

Keywords デノスマブ, RANKL, 骨膜下骨吸収, 高カルシウム血症, 乳癌

[本文目次](#)

は7週から7ヵ月にわたって認められており、本症例でも4ヵ月間高カルシウム血症が持続した。中にはビスホスホネートの点滴で高カルシウム血症が管理できず少量のデノスマブが奏功した症例もあった。

■コメント■

本症例は高用量デノスマブ中止後に高カルシウム血症をきたし、かつ疼痛部位に一致した原発性副甲状腺機能亢進症などで認める骨膜下骨吸収を呈した。副甲状腺ホルモンもRANKL発現亢進を介して骨吸収を生じさせることが知られており、本症でも同様の機序での急激な骨吸収が生じていると考えられる。また症例によってデノスマブ中止後の骨吸収亢進の程度に差があることが分かっているが、「高用量デノスマブ使用後」、「長期間投与後」に加えて高カルシウム血症のリスクが高くなるものとして、RANKL/OPGの比がより高いと思われる「骨巨細胞腫」、「パジェット病」、「原発性副甲状腺機能亢進症や悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の合併」や本症例のような「抗エストロゲン療法」などが予想される。このような症例では特に漸減や投与間隔の漸増、ビスホスホネート製剤への切替などを考慮すべきであり、重篤な有害事象を減らすためにも今後のガイドライン策定などが望まれる。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 古家 美菜絵, 伊東 伸朗

論文1) 人工膝関節置換はどれくらいもつのか? 15年以上の経過を含むケースシリーズと national registry reports のシステマティックレビューとメタアナリシス

論文2) 人工股関節置換はどれくらいもつのか? 15年以上の経過を含むケースシリーズと national registry reports のシステマティックレビューとメタアナリシス

1) How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up

2) How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up

1) Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, and Whitehouse MR

2) Evans JT, Evans JP, Walker RW, Blom AW, Whitehouse MR, and Sayers A

1) Lancet 393 : 655-663, 2019

2) Lancet 393 : 647-654, 2019

© 2019 The Author(s).

背景

論文1) 人工膝関節置換は変形性関節症末期の主な治療法である。人工膝関節置換の耐用年数を知ることは治療選択において重要である。筆者は人工膝関節置換がどのくらいもつのかを分析することにした。

論文2) 人工股関節全置換術 (THR) は一般的で効果的な手術であるが、いずれは破綻する。そして、それがいつ起こるかを知ることは重要である。筆者はTHRがどのくらいもつのかを分析することにした。

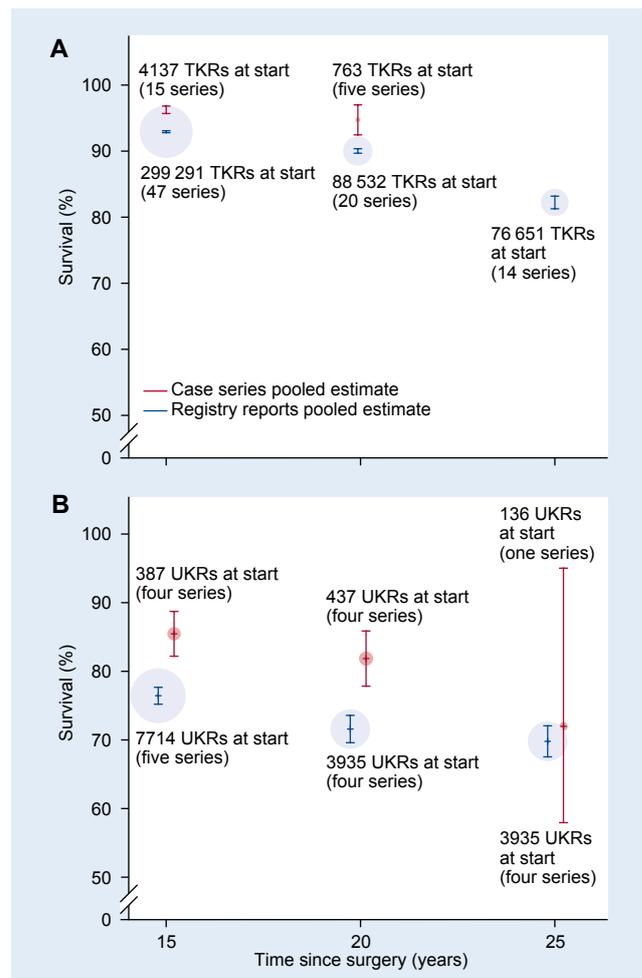
方法

論文1) MEDLINE と Embase においてデータベース開始時から2018年7月21日までに発行されたケースシリーズとコホート研究を検索し、その中で変形性関節症患者に対する初回の人工膝関節全置換術 (TKR)、人工膝関節単顆置換術 (UKR)、および膝蓋大腿関節置換術の15年以上の長期成績を報告した論文からインプラントデータと残存率を抽出した。また、6カ国の national joint replacement registry からデータも抽出した。メタアナリシスでは、固定効果モデルを使用して重み付けし、15年、20年、および25年の時点で各データソースの統合解析された推定残存率を計算した。

論文2) MEDLINE と Embase において、データベース開始時から2017年9月12日までの変形性関節症患者に対する初回のTHRの15年以上の長期成績を報告したケースシリーズを検索し、システマティックレビューとメタアナリシスを行った。そして、インプラントデータと残存率を抽出した。また、national joint replacement registry からデータも抽出した。メタアナリシスでは、各シリーズを重み付けし、各データソースの統合解析された推定残存率を計算した。

結果

論文1) 4,363の文献から33のケースシリーズを選択した。この中にはTKR 6,490例 (26ケースシリーズ) とUKR 742例 (7ケースシリーズ) が含まれていた。選択基準を満たす膝蓋大腿関節置換術に関するケースシリーズやTKRの25年残存率の報告はなかった。UKRの推



【図1】15年、20年、および25年におけるケースシリーズおよびレジストリーの統合解析されたTKR、UKRの推定残存率の比較

(A)TKR、(B)UKR。図中の各円のサイズは、統合解析された推定値に寄与するシリーズ開始時の膝関節置換術の総数に比例している。バーは95% CIを示す。

定25年残存率 (1つのケースシリーズに基づく) は72.0% (95% CI 58.0 ~ 95.0) だった。統合解析されたレジストリーはTKR 299,291例 (47シリーズ) およびUKR 7,714例 (5シリーズ) が含まれていた。TKR (14レジストリー) の25年間の残存率は82.3% (95% CI 81.3 ~ 83.2)、UKR (4レジストリー) は69.8% (67.6 ~ 72.1) だった。

論文2) 140編の論文から44のケースシリーズを選択し

た。この中には13,212例のTHRが含まれていた。オーストラリアとフィンランドの national joint replacement registries からは215,676例のTHRのデータを分析した。ケースシリーズのTHRの25年統合解析された残存率は77.6% (95% CI 76.0 ~ 79.2) であり、レジストリーの25年残存率は57.9% (95% CI 57.1 ~ 58.7) だった。

■考察

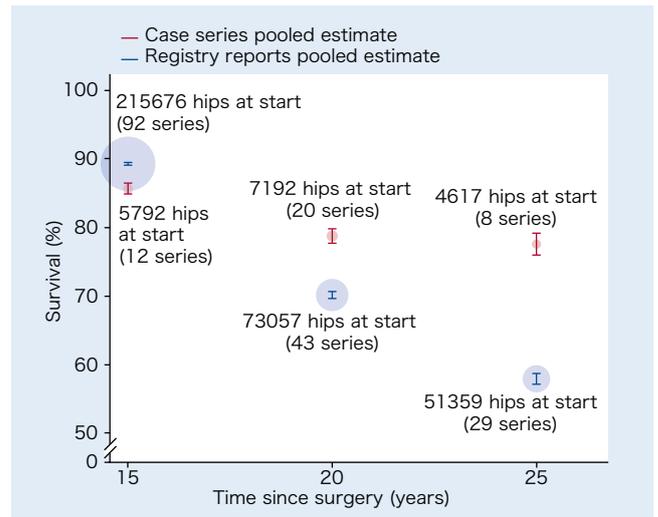
論文1) 筆者がケースシリーズのデータよりも正確と考えるレジストリーのデータの25年残存率はTKRで約82%、UKRで約70%であった。これらの知見は、患者や医療者にとって有用だが、特定のインプラントの残存率を予測するにはさらなる情報が必要である。

論文2) National registryの推定値の方がバイアスが少なくと仮定すると、THRは約58%の患者で25年以上もつと予想される。

■コメント■

ケースシリーズとレジストリーの2つのソースの分析を行っている。耐久年数を把握し、手術適応の判断材料の1つとして考慮に入りたい。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 渡邊 寿人



【図2】 15年、20年、および25年におけるケースシリーズおよびレジストリーの統合解析されたTHRの推定残存率の比較

図中の各円のサイズは、統合解析された推定値に寄与するシリーズ開始時の股関節置換術の総数に比例している。バーは95% CIを示す。

糖尿病治療薬メトホルミン*による骨折リスク減少—臨床と基礎

1) Metformin use and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies 2) Preventative effects of metformin on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats

1) Salari-Moghaddam A, Sadeghi O, Keshteli AH, Larijani B, and Esmailzadeh A

2) Zhao J, Li Y, Zhang H, Shi D, Li Q, Meng Y, and Zuo L

1) *Osteoporosis International* 30 : 1167-1173, 2019

2) *Journal of bone and Mineral Metabolism*. doi: 10.1007/s00774-019-00989-y. First Online: 31 January 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

研究1)

■ 背景と目的

ビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミン使用と骨折リスク減少の関連は示唆されるも、結果は研究間でバラつきがあり統合研究もなかった。

■ 方法と結果

2018年10月までの期間で、PubMed/Medline, ISI Web of Science, Scopusを用いて検索した。メトホルミンを暴露因子とし、18歳以上の患者の骨折をアウトカムとする観察研究を対象とし、ハザード比、リスク比、オッズ比について、効果サイズを考慮し、メタ解析に含めた。

コホート研究3つ、横断研究1つ、集積ケースコントロール研究1つ、ケースコントロール1つがあった。6研究を統合し、メトホルミン使用と骨折には負の相関があることが分かった(リスク比0.82; 95%信頼区間0.72~0.93)。研究間で偏りはなく、出版バイアスは見られなかった(Egger's test, $p = 0.99$) (図1)。

研究2)

■ 背景と目的

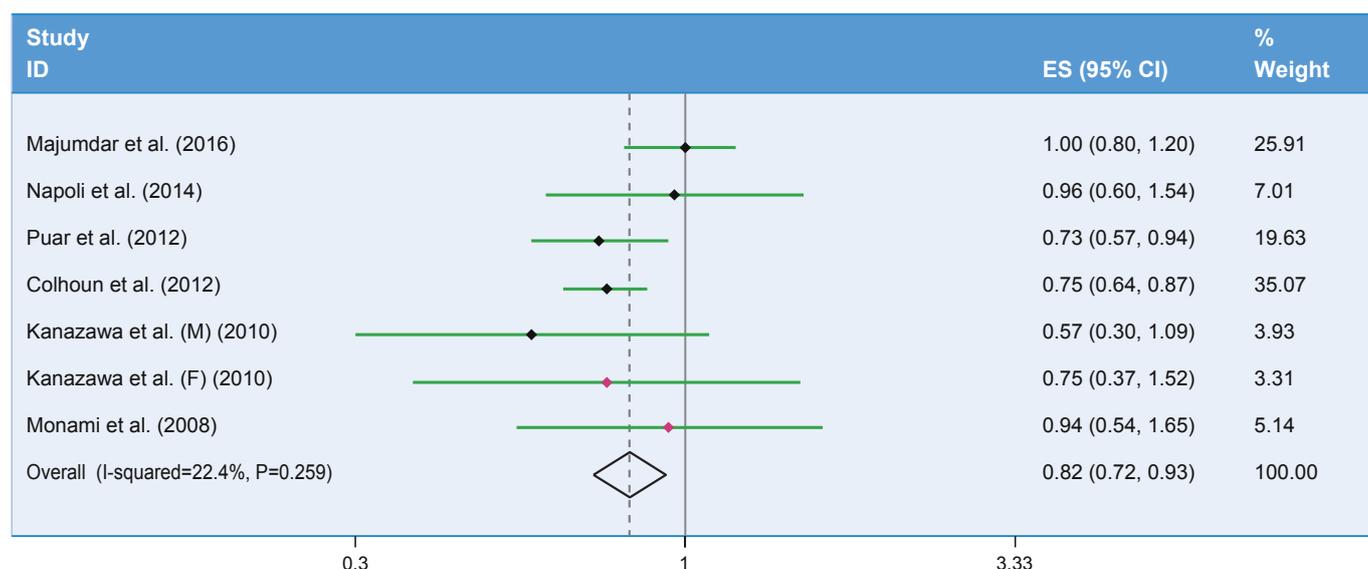
ラットを用い、糖質コルチコイド(GC)誘導性骨粗鬆症に対して、アレンドロネート(Aln)と比較し、メトホルミン(Met)に予防効果があるか調べた。

■ 方法と結果

3ヵ月齢のラット28匹を下記の4群に分けた。①コントロール群、②メチルプレドニゾロン(MP)皮下注群(13mg/kg/day, 週5日)、③MP + Aln経口投与群(1mg/kg/day)、④MP + Met経口投与群(200mg/kg/day)。9週間後に、血清検査、大腿骨およびL5椎体骨密度測定、脛骨形態計測を行った。

②GC誘導性の骨粗鬆症モデルラットは、コントロール群と比べ、血清オステオカルシンの減少、TRAP(tartrate-resistant acid phosphatase)-5bの増加、大腿骨および椎体の骨密度減少が見られた。脛骨近位は海綿骨減少が顕著で、骨形成抑制と骨吸収促進が見られた。

③Aln群、④Met群とも、②モデル群に比べて大腿骨



【図1】 研究1) メトホルミン使用と骨折リスクの相関、フォレストプロット
最下段がメタアナリシスの結果

Keywords メトホルミン, 骨折リスク

[本文目次](#)

*メトホルミンは骨粗鬆症に対して本邦未適応です。

および椎体の骨密度回復が見られた。②モデル群に比べて、④Met群はオステオカルシンが増加し、TRAP-5bは減少したのに対し、③Aln群ではTRAP-5b減少のみ見られた。③Aln群、④Met群とも、②モデル群に比べて海綿骨が増加した。②モデル群に比べて、④Met群は骨形成改善と骨吸収抑制が見られたのに対し、③Aln群では骨吸収抑制のみ見られた(図2)。

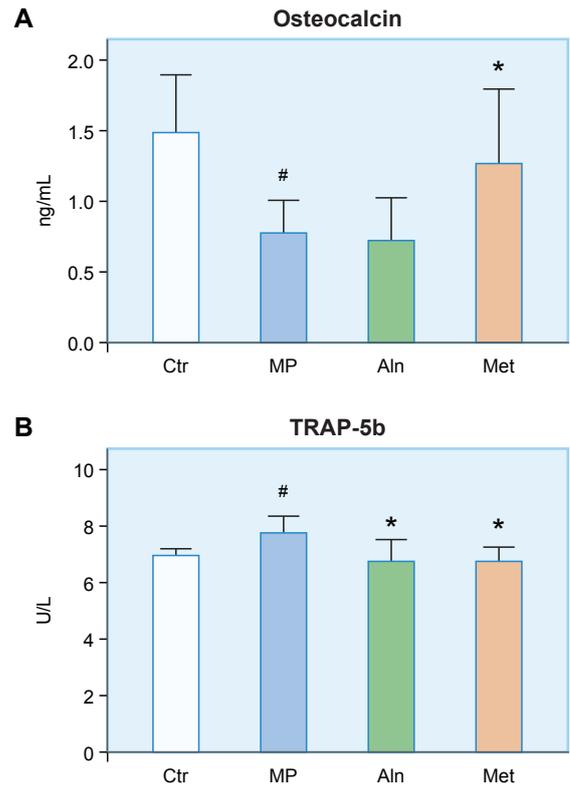
■結論

メトホルミンは骨吸収抑制と海綿骨形成促進を介し、GC誘導性骨量減少を抑制する。メトホルミンの作用機序は骨吸収抑制のみのアレンドロネートとは異なる。

■コメント■

メトホルミンは、糖質コルチコイド誘導性の骨粗鬆症病態に対し、骨吸収抑制かつ骨形成促進効果がある。これまで骨芽細胞側はRunx2発現上昇、PPAR- γ 発現抑制(Gao Y, *J Pharm Pharmacol* 2008), AMPK活性化(Sedlinsky C, *Eur J Pharmacol* 2011)など、破骨細胞側はOPG発現上昇とRANKL発現抑制(Mai QG, *J Cell Biochem* 2011)が作用機序として報告があった。基礎研究の結果期待される骨密度改善効果が、臨床的にも骨折リスク減少として示されたことになる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 岡田 寛之



【図2】 研究2) 9週間介入後の血清中濃度 (A: オステオカルシン, B: TRAP-5b)

左から、①コントロール群、②メチルプレドニゾロン(MP)皮下注群、③MP+アレンドロネート経口投与群、④MP+メトホルミン経口投与群。各群7匹。# $P < 0.05$, ①群と比較。* $P < 0.05$, ②群と比較。

TNF 阻害薬により関節リウマチ患者が人工関節置換手術に至る割合は減るのか：英国レジストリを用いた傾向スコア分析より

Impact of TNF inhibitor therapy on joint replacement rates in rheumatoid arthritis: a matched cohort analysis of BSRBR-RA UK registry data

Hawley S, Ali MS, Cordtz R, Dreyer L, Edwards CJ, Arden NK, Cooper C, Judge A, Hyrich K, and Prieto-Alhambra D

Rheumatology 58 : 1168-1175, 2019

© The Author(s) 2019.

背景と目的

TNF 阻害薬登場以降、関節リウマチ患者のうち人工関節まで必要な患者は、減っているとの疫学調査がある。しかし、個々の患者で見た場合にどうか検証されていない。本研究では、TNF 阻害薬使用 (対 csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug) と人工股関節ないし人工膝関節等の必要との相関を調べた。

方法と結果

英国の生物学的製剤レジストリ (2001 ~ 2016年) の中で関節リウマチ患者のデータを用いた。TNF 阻害薬 (エタネルセプト, インフリキシマブ, アダリムマブ) 使用患者に対して、傾向スコアマッチングを用い、csDMARD 使用患者を 1:1 でマッチさせ対照群とした。年齢、リウマチの重症度 (DAS 28, HAQ スコア, ACR の診断基準) 等を調整した。多変量 Cox 回帰により、TNF 阻害薬による影響を調べた。操作変数を用いた感度解析も行った。

対象患者 19,116 名。TNF 阻害薬は csDMARD と比べて、人工股関節の発生に影響はなかった [ハザード比 0.86 (95% 信頼区間: 0.60 ~ 1.22)]。年齢は、人工股関節に有意に影響した ($p < 0.001$)。年齢層別解析をしたところ、60 歳以上の年齢層に絞ると、TNF 阻害薬は人工股関節の発生減少と相関した [ハザード比 0.60 (0.41 ~ 0.87)] (図)。人工膝関節やその他の人工関節の発生には、TNF 阻害薬は関連しなかった。

結論

TNF 阻害薬は csDMARD と比べ、人工関節発生全体と関連がなかった。一方で、60 歳以上に絞ると、TNF 阻害薬は人工股関節手術数 4 割減少と関連した。

コメント

関節リウマチ患者において、生物学的製剤登場以降、大関節の人工関節手術が減少傾向にあることは、日本の種々のレジストリデータで示されている (Matsumoto T, *J Rheumatol* 2017 など)。本研究は、個々の患者ごとに見た場合、TNF 阻害薬は csDMARD と比べて、果たして人工関節手術減少に寄与しているのか、切り口を変え検討した。

Outcome	Hazard Ratio (95% CI)
Age <60	
THR	1.47 (0.75, 2.91)
TKR	0.90 (0.59, 1.38)
Age ≥60	
THR	0.60 (0.41, 0.87)
TKR	1.31 (0.87, 1.99)

【図】 TNF 阻害薬使用 (対 csDMARD) の人工関節置換手術に至ったハザード比 TNF 阻害薬使用患者を csDMARD 使用患者と、1:1 で傾向スコアマッチさせ比較した。60 歳を境に層別解析を行った。THR: 人工股関節置換, TKR: 人工膝関節置換。

同時期にデンマークからの研究で、上肢の人工関節が生物学的製剤の登場によって減少したとの報告もある (Cordtz R, et al, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019)。本研究とは異なり分断時系列解析を行っているが、手法の説明は本稿の範囲を超える。

翻って、Hawley らの研究の統計手法について考えたい。関節リウマチで生物学的製剤を用いる患者は、csDMARD で治療できる患者より疾患活動性が高い。病勢の異なる患者層を単純に比較しても、未調整の交絡因子が残り、意味のある結果は得られない。そこで本研究では傾向スコアを用い工夫した点は評価できる。しかし DAS や HAQ では評価しきれない未調整の変数が残る点は、著者らも limitation で認めている。本研究では操作変数を用いた感度解析も行い、TNF 阻害薬が csDMARD と比較し人工関節を減らすといった有意な効果が無かったことも示している。Negative data も包み隠さず示したという点で評価できようが、タイトルにある TNF 阻害薬の impact が結局どの程度のもなのか、読者が満足する答えは提示できなかった。

本研究のレジストリ抽出データは、人工関節をアウトカムにした時系列解析を行っているのだが、個々の患者のリウマチの経過はどうだったのか、病勢の時系列変化が抜けている。人工関節は長い経過の中の 1 イベントなのであり、病勢コントロールがある程度着いてから行うのが通例である事からも、因果に踏み込んで言及するのは無理があると思われる。

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

疾患コントロール達成後の関節リウマチ患者におけるTNF阻害薬ならびに従来型合成DMARDs 段階的漸減療法の比較：無作為化比較TARA試験の初年結果

Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study

van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, van der Ven M, Appels C, Bijkerk C, Harbers JB, de Man Y, Molenaar THE, Tchetverikov I, Goekoop-Ruiterman YPM, van Zeven J, Hazes JMW, Weel AEAM, and Luime JJ

Annals of The Rheumatic Diseases 78 : 746-753, 2019

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

目的

本研究の目的は、疾患コントロール達成後の関節リウマチ (RA) 患者における2種類の漸減療法について1年間の経過観察における有効性を検討することとした。

方法

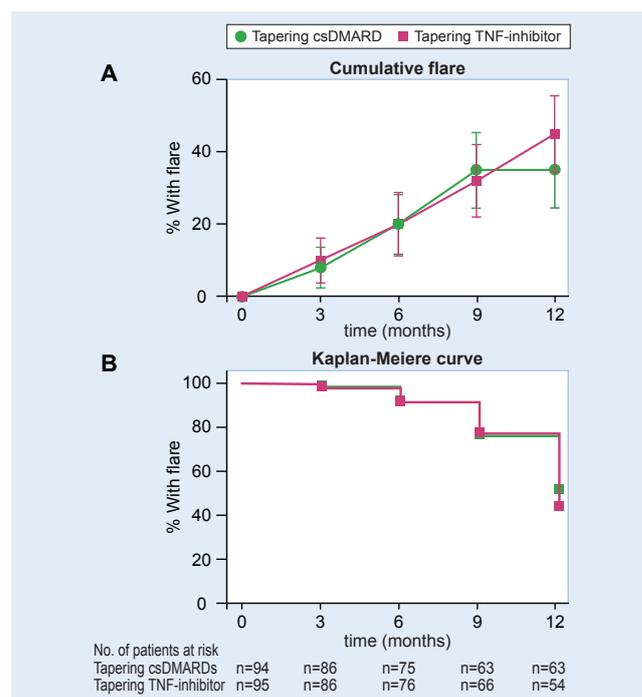
多施設単盲検 (研究看護師) 無作為化比較試験である本研究は、従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (csDMARD) とTNF阻害薬の両者により治療され、疾患活動性指標 (DAS) ≤ 2.4 ならびに腫脹関節数 (SJC) ≤ 1 で定義される疾患コントロール達成RA患者を対象にした。適格患者はcsDMARDsあるいはTNF阻害薬の段階的漸減群に無作為に割り付けされた。RA患者がコントロール状態にある場合に投薬量を半量、1/4量へと漸減し、その後中止した。主要評価項目は、DAS >2.4 および/あるいはSJC >1 で定義される再燃患者の割合とした。副次評価項目は、1年後のDAS、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) ならびに機能的な能力 (Health Assessment Questionnaire Disability Index [HAQ-DI]) とした。

結果

189人の患者が、csDMARDs漸減群 (n=94) とTNF阻害薬漸減群 (n=95) に無作為に割り付けられた。csDMARDs、TNF阻害薬漸減群における累積再燃率は、それぞれ33% (95%CI, 24% ~ 43%)、43% (95%CI, 33% ~ 53%) (p=0.17) であった (図)。1年後の平均DAS、HAQ-DIならびにEQ-5Dには両漸減療法群間に差を認めなかった。

結論

9ヵ月までは、csDMARDs漸減療法とTNF阻害薬漸減療法の再燃率は同様であった。1年時において、csDMARDs漸減療法に有意差に至らない10%の優位性が認められた。それ故、TNF阻害薬漸減療法はcsDMARDs漸減療法より優れているとは言えなかった。社会的見地からは、医療費抑制と長期副作用軽減の意味において、TNF阻害薬の漸減が合目的ではある。



【図】最初の12ヵ月における再燃率と疾患コントロール維持についてのKaplan-Meier曲線

再燃の%は累積再燃患者数を示す。Error barは95%CIを示す。Kaplan-Meier曲線は経時的な疾患コントロール状態の喪失(DAS >2.4 および/あるいはSJC >1)を示す。Kaplan-Meier曲線下の数値は各時点における危険状態にある患者数を示す。csDMARD, 従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬; DAS, 疾患活動性指数; SJC, 腫脹関節数; TNF; 腫瘍壊死因子

コメント

寛解状態が持続しているRA患者に対して治療の漸減を検討することは、今日では一般的になってきているが、適切な漸減法については依然明確では無い。Tapering strategies in Rheumatoid Arthritis (TARA) trialは漸減療法戦略の違いを評価した初めての試験であり、単に漸減の是非をのべるだけで無く、治療戦略に関しての近年の見地について言及されている。結果、両漸減戦略の間に優位性を見いだすことは出来ず、故に著者らはTNF阻害薬を第一に減量すべきと考えているが、これは近年のEULARガイドラインにおいても支持されている考え方を裏付ける結果と言える。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 森 成志

ポリファーマシーは治療反応性および重篤な有害事象に関連している：英国リウマチ学会の関節リウマチに対する生物学的製剤レジストリーからの結果

Polypharmacy is associated with treatment response and serious adverse events: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis

Bechman K, Clarke BD, Rutherford AI, Yates M, Nikiphorou E, Molokhia M, Norton S, Cope AP, Hyrich KL, and Galloway JB

Rheumatology. doi: 10.1093/rheumatology/kez037. Published: 14 April 2019

© The Author(s) 2019.

目的

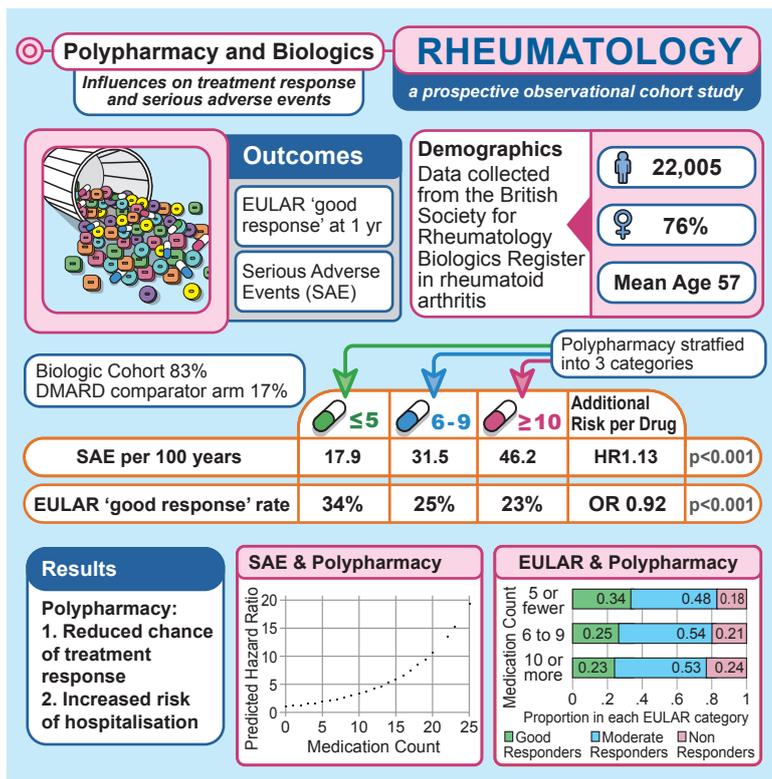
英国リウマチ学会の生物学的製剤レジストリー (BSRBR-RA) からのデータを用いて、ポリファーマシーが関節リウマチ (RA) 患者における治療反応性および重篤な有害事象 (SAEs) と関連しているか否かについて評価することを目的とした。

方法

BSRBR-RA は生物学的製剤の開始群と疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) の対照群に関する前向き観察コホート研究である。ロジスティック回帰モデルを使用して、12 ヶ月の生物学的製剤使用後の欧州リウマチ学会 (EULAR) による 'good response' のオッズを薬剤数ごとに算定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて SAEs のリスクを同定した。モデルの有用性は、Receiver Operator Characteristic (ROC) および Harrell C 統計量を使用して Rheumatic Disease Comorbidity Index と比較した。

結果

分析には 22,005 例の患者が含まれ、そのうち 83% で生物学的製剤が開始されていた。薬剤が追加される毎に、EULAR の good response のオッズを 8% [オッズ比 0.92 (95% CI 0.91, 0.93) $P < 0.001$] (図), 調整モデルで 3% [調整オッズ比 0.97 (95% CI 0.95, 0.98) $P < 0.001$] 低下させた。ROC 解析では、Rheumatic Disease Comorbidity Index よりもポリファーマシーモデルを用いた曲線下面積が有意に大きかった。7,286 例の患者で 12,547 件の SAEs が報告されていた。薬剤が追加される毎に、SAE のリスクが 13% [ハザード比 1.13 (95% CI 1.12, 1.13) $P < 0.001$] (図), 調整モデルで 6% [調整ハザード比 1.06 (95% CI 1.05, 1.07) $P < 0.001$] 増加した。SAEs の予測値は、ポリファーマシーモデルと Rheumatic Disease Comorbidity Index モデルの間で同等であった。



【図】結果の概要を視覚的に要約

結論

ポリファーマシーは、RA 患者における臨床転帰の単純だが有益な予測因子である。本研究は、疫学的分析において投薬数が有効な尺度となり得ることを支持している。

コメント

使用薬剤数が増加すれば治療効果が減弱し重篤な有害事象が増加することが初めて示された。多剤使用患者ではステロイド処方割合や合併症が多いこと、多数の薬剤間の代謝経路での相互作用など複数の要因が挙げられるが、実臨床でも各患者ごとへの対応が必要であろう。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

第Ⅱ相DRIVE試験から日本人関節リウマチ患者の予後サブグループ別の骨破壊に関するデノスマブの有効性

Efficacy of denosumab with regard to bone destruction in prognostic subgroups of Japanese rheumatoid arthritis patients from the phase II DRIVE study

Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, Okubo N, Genant HK, van der Heijde D, and Takeuchi T

Rheumatology 58 : 997-1005, 2019

© The Author(s) 2019

■ 目的

日本人関節リウマチ (RA) 患者の危険因子サブグループ別に進行性骨びらんに対するデノスマブの有効性を評価することを目的とした。

■ 方法

この試験には、メトトレキサートを使用中のRA患者の骨びらんに対するデノスマブの抑制効果を検証した用量反応試験 (DRIVE 試験 -12ヵ月の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験) に参加した340例のRA患者が含まれた。患者は、6ヵ月、3ヵ月または2ヵ月ごとにプラセボまたはデノスマブ60mgが投与されるように無作為に割り付けられた。サブグループ解析には、骨破壊の危険因子であるベースラインのリウマトイド因子 (RF)、抗CCP抗体 (ACPA)、腫脹関節数、CRPレベル、RA罹病期間、ESRおよびグルココルチコイド使用が含まれた。

■ 結果

危険因子を有する患者は、概して主要評価項目であるベースラインから12ヵ月後における修正シャープ骨びらんスコアの変化について一貫した結果を示した。RF状態 (RF陽性対陰性サブグループ) による骨びらんスコアの平均変化は、プラセボ投与群では1.18対0.59、デノスマブ投与群では6ヵ月ごと、3ヵ月ごと、および2ヵ月ごとのグループで、0.25 ($P=0.0601$ 対プラセボ) 対0.31 ($P=0.0827$)、0.21 ($P=0.0422$) 対-0.02 ($P=0.0631$)、0.15 ($P=0.0010$) 対-0.05 ($P=0.0332$)であった (表)。一方、ACPA状態 (ACPA陽性vs陰性サブグループ) による骨びらんスコアの平均変化は、それぞれ1.30 vs 0.07、0.26 ($P=0.0142$) 対0.33 ($P=0.2748$)、

【表】RFおよびACPAステータスに応じた骨びらんスコアのベースラインから12ヵ月までの変化

	Placebo (N=88)	Denosumab		
		60 mg Q6M (N=85)	60 mg Q3M (N=82)	60 mg Q2M (N=85)
RF status				
Positive				
n	60	59	56	57
Mean (S.D.)	1.18 (3.08)	0.25 (0.73)	0.21 (0.55)	0.15 (1.83)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 1.00)	0.000 (0.00, 0.50)	0.000 (0.00, 0.00)	0.000 (0.00, 0.00)
P-value	-	0.0601	0.0422	0.0010
Negative				
n	28	26	26	28
Mean (S.D.)	0.59 (1.53)	0.31 (1.41)	-0.02 (0.46)	-0.05 (0.44)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
P-value	-	0.0827	0.0631	0.0332
ACPA status				
Positive				
n	66	70	64	65
Mean (S.D.)	1.30 (3.04)	0.26 (0.75)	0.16 (0.57)	0.09 (1.73)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
P-value	-	0.0142	0.0058	<0.0001
Negative				
n	22	15	18	20
Mean (S.D.)	0.07 (0.23)	0.33 (1.73)	0.08 (0.39)	0.08 (0.37)
Median (Q1, Q3)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 0.00)
P-value	-	0.2748	0.7166	0.8939

骨びらんスコアはvan der Heijde修正Sharp法を用いて評価した。無作為化層 (ベースラインのグルココルチコイド使用およびベースラインのRFの組み合わせによる4つの層) について調整した二元配置van Elteren層別順位検定を用いて対プラセボのP値を計算した。Q2M: 2ヵ月ごとにデノスマブ60mg; Q3M: 3ヵ月ごとにデノスマブ60mg; Q6M: 6ヵ月ごとにデノスマブ60mg; N: 1回以上の治験薬を投与されベースラインおよび少なくとも1回ベースライン後のX線評価を受けた患者の数; n: サブグループ内の患者数; Q1, Q3: 四分位数1, 3。

0.16 ($P=0.0058$) 対 0.08 ($P=0.7166$)、0.09 ($P<0.0001$) 対 0.08 ($P=0.8939$) であった (表)。また、ベースライン時の腫脹関節数、CRPレベル、罹病期間、赤沈値などの危険因子に基づくサブグループ解析においても、デノスマブはプラセボより骨びらんスコアの変化は小さかった。

■ 結論

デノスマブは、RF、ACPA、およびその他の危険因子を有するRA患者に対して有用な治療選択肢となり得る。

■ コメント

本研究は第Ⅱ相試験であるため症例数が少ないが、すでにより症例数の多い第Ⅲ相試験の結果も報告されており、両者の統合解析を行うことにより、より詳細な結果が得られると考えられ、その報告が待たれる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

HR-pQCTで検出された皮質骨断裂，骨密度および微細構造の前向き追跡調査：関節リウマチ患者および健常者における研究

Prospective follow-up of cortical interruptions, bone density, and micro-structure detected on HR-pQCT: A study in patients with rheumatoid arthritis and healthy subjects

Peters M, van den Bergh JP, Geusens P, Scharmga A, Loeffen D, Weijers R, van Rietbergen B, and van Tubergen A

Calcified Tissue International 104 : 571-581, 2019

© The Author(s) 2019

■目的

本研究の目的は、健常者 (HS) を比較対照として、合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (sDMARD) および/または生物学的DMARD (bDMARD) で1年間の追跡期間にわたって治療された関節リウマチ (RA) 患者の指関節に対する高解像度末梢定量的コンピュータ断層撮影 (HR-pQCT) を用いて評価された皮質骨の断裂の数、表面積、体積と骨密度 (vBMD) および微細構造パラメーターの変化 (修復または進行) を前向きに調査することであった。

■方法

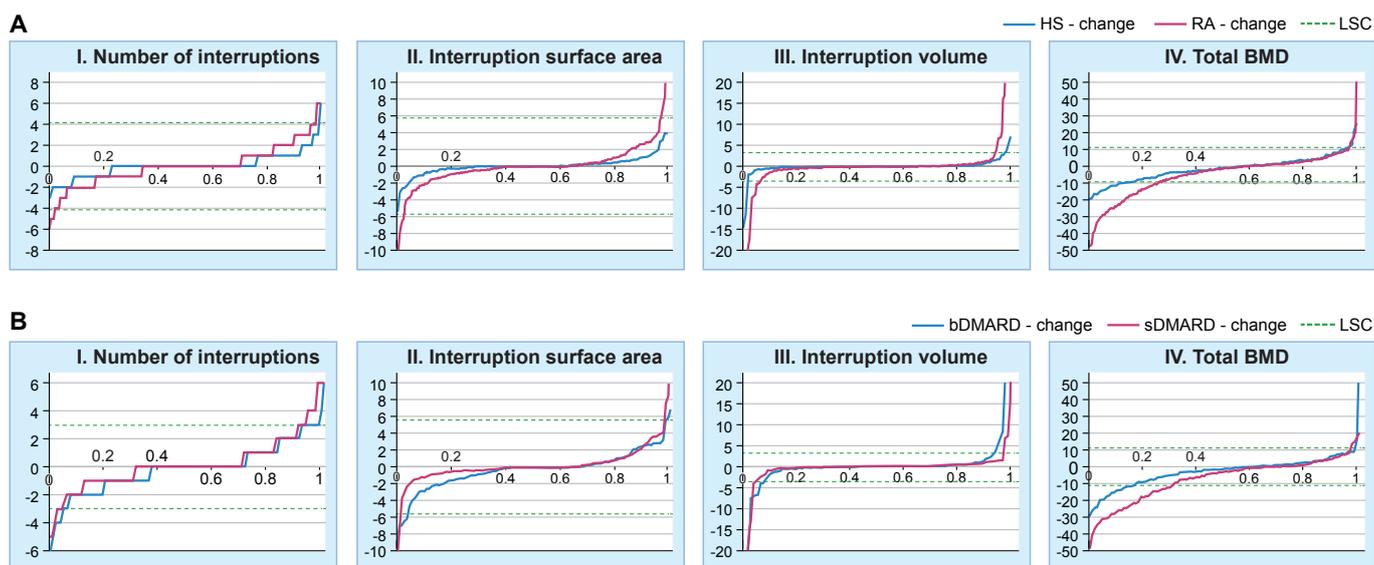
RA患者32例 (平均53.9歳, 221関節, 53%がbDMARD使用) およびHS32例 (51.4歳, 117関節) の第IIおよびIII指のMCP関節とPIP関節について、HR-pQCT画像の半自動分析を用いてベースライン時および1年後に評価した。最小有意変化を超える変化を伴う平均変化 (群レベル) および関節の割合 (関節レベル) を算定した。

■結果

ベースライン時に、RA患者で530、HSで136の断裂が確認された。断裂パラメーターの平均は、どちらの群においても有意に変化しなかった。平均vBMDは、RA患者においてHSよりも強く減少した (それぞれ、 -4.4 対 $-1.1\text{mgHA}/\text{cm}^3$)。HSと比較して、RA患者ではより多くの関節が断裂量の修復 (それぞれ6.6%対1.7%) およびvBMDの喪失 (それぞれ26.7%対12.9%) を示した (図)。sDMARDを投与されている患者ではbDMARDを投与されている患者に対し、より多くの関節が断裂数およびvBMDの喪失の進行を示した (それぞれ6.1%対1.8%および31.3%対17.2%) (図)。

■結論

HR-pQCTにより骨の修復および悪化を定量化できることが示された。皮質骨の断裂、vBMD、および微細構造のパラメーターはHSと比較してRA患者で損なわれ、



【図】 A はRA患者と健常人，B はbDMARDsとsDMARDs投与RA患者の各関節における変化の累積確率プロット

断裂の数、表面積、体積および全骨密度の変化に対応するLSC_{SD}とともに表示 (I~III)。Aでは健常者と比較してRA患者、BではbDMARDと比較してsDMARDs使用患者で、より多くの関節が正方向と負方向の両方でLSC_{SD}閾値を超えることを示している。超過はすべての皮質断裂パラメーターに対してどちらの方向にもほぼ均等に分布している (IV)。BMDの有意な喪失を伴う関節の割合が、Aでは健常者と比較してRA患者において、BではbDMARDsと比較してsDMARDs使用患者においてより高かったことを示す。RA：関節リウマチ，HS：健常者，BMD：体積骨密度，LSC：最小有意変化，sDMARD：合成疾患修飾性抗リウマチ薬，bDMARD：生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

Keywords

関節リウマチ，高解像度末梢定量的コンピュータ断層撮影，皮質骨断裂，骨密度，疾患修飾性抗リウマチ薬

[本文目次](#)

そのうちvBMDおよび微細構造のパラメーターは特にsDMARDの患者でさらなる悪化が認められた。

■コメント■

HR-pQCTがRAに対する薬物治療の骨に対する効果をモニタリングするための有望な方法であることを示した観察研究であるが、DAS28などを用いた疾患活動性の評価との関連についても検討を加えて欲しかった。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

骨細胞発現 Sema3A が骨細胞自身に作用し、エストロゲンの作用を調整することで骨老化を抑制する

Autoregulation of osteocyte Sema3A orchestrates estrogen action and counteracts bone aging

Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, and Takayanagi H

Cell Metabolism 29 : 627-637, 2019

© 2018 Elsevier Inc.

■背景

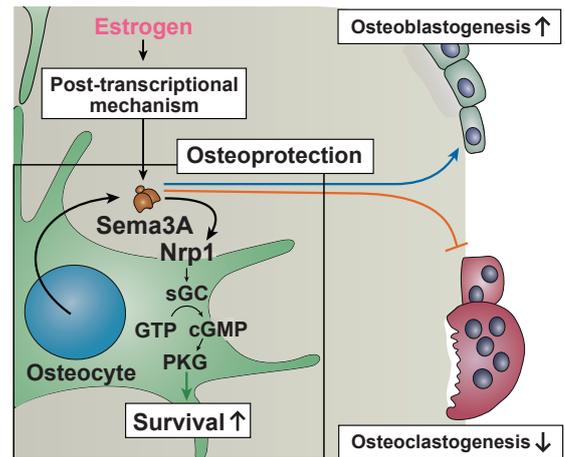
Sema3A (Semaphorin 3A) は、骨破壊を抑制すると同時に骨形成を促進し骨量を増やすこれまでに類を見ない骨保護分子として同定された。しかし、その発現制御のメカニズムに関しては、まったく不明であった。

■方法と結果

Sema3A の発現制御のメカニズムを見出すため、著者らは、骨の制御に関係する様々なサイトカインやホルモンによる Sema3A 遺伝子の発現を解析した結果、その遺伝子発現に変化は見られなかった。しかしながら、タンパク質レベルの発現解析から、エストロゲンが、Sema3A を強力に発現誘導することを見出した。Sema3A タンパク質の増加作用を明らかにするため網羅解析が実施され、miRNA による翻訳後の制御メカニズムであることが推測された。卵巣摘出術 (OVX) によるエストロゲン欠乏性骨粗鬆症のモデルマウスでは、同定された miRNA の発現が上昇していた。そして、OVX マウスでは、血中の Sema3A が著明に低下していることが見出された。また、エストロゲンの投与によって、血中 Sema3A の回復が確認された。重要なことに、閉経後女性では、血中の Sema3A が有意に低下していることも見出された。これらの結果から、マウスおよびヒトにおいて、エストロゲンが Sema3A の上流に位置し、その発現を制御している可能性が示唆された。

そこで、間葉系細胞、骨形成系細胞、骨細胞および時空間的な Sema3A と Nrp1 受容体のコンディショナル欠損マウスが作出された結果、骨細胞が Sema3A 発現のメジャー細胞であり、骨細胞自身の Nrp1 受容体を介して、自己制御によって細胞生存に関与し、延いては破骨細胞の骨吸収と骨芽細胞の骨形成を制御していることが明らかになった。

さらに、網羅解析から、Sema3A による骨細胞の生存を制御する新たなシグナル経路を発見した。本経路を標的とした可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の活性化ケミカルによって、骨細胞の細胞死を回避できることも見出された。OVX マウスにエストロゲンを投与すると、エストロゲン欠乏性骨粗鬆症は回復するが、骨形成系細胞特異的なコンディショナル Sema3A 欠損マウスでは、エストロゲ



【図】エストロゲンの Sema3A 発現制御を介した骨保護作用
エストロゲンが骨細胞の Sema3A 発現を抑制し、骨細胞自身に作用することで、細胞生存から、骨破壊を抑制し骨形成を活性化する骨保護作用を発揮する。

ンの骨保護作用は発揮されない。しかし、sGC 活性化ケミカルは、この遺伝子改変マウスにおいても、エストロゲン欠乏性骨粗鬆症を回復する顕著な治療効果が見出された。

■結論

エストロゲンは、Sema3A を発現制御することで、骨を保護している。

■コメント

エストロゲンの骨への作用点は、様々な分子および標的細胞が報告されてきたが、直接的な分子による明確な制御機構はいまだ不明な点が多かった。この論文が提示する新たな知見は、骨細胞の発現する Sema3A がエストロゲンによる骨制御のロストピースである可能性を示唆している。興味深いことに、エストロゲンの制御だけでなく、老化によっても Sema3A の発現が制御されている可能性も本論文では示唆されており、今後、老化に伴うどのような因子による制御機構が存在するか解明に期待がもたれる。また、破骨細胞と骨芽細胞の活性化を指標とした従来の骨代謝マーカーとは異なるクライテリアで、Sema3A が骨の健康を司る早期診断マーカーに活用できる可能性も秘められている。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 中島 友紀

グルタミン酸代謝は骨格幹細胞の増殖と分化系列決定を制御する

Glutamine metabolism regulates proliferation and lineage allocation in skeletal stem cells

Yu Y, Newman H, Shen L, Sharma D, Hu G, Mirando AJ, Zhang H, Knudsen E, Zhang G-F, Hilton MJ, and Karner CM

Cell Metabolism 29 : 966-978, 2019

© 2019 Elsevier Inc.

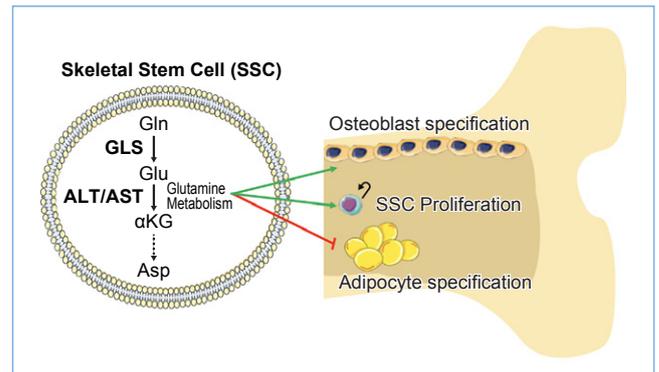
背景

骨格幹細胞 (Skeletal stem cell, SSC) は生涯にわたる骨芽細胞の供給源である。加齢により SSC の数や骨芽細胞分化能が低下する一方、脂肪細胞への分化能は上昇し、骨量や再生能力の低下に至るが、そのメカニズムは不明であった。

方法と結果

様々な病態において、グルタミン代謝の変化が報告されていることから、著者らは SSC におけるグルタミン代謝に着目した。グルタミン代謝は、グルタミンからグルタミン酸を生成する律速酵素グルタミナーゼ (GLS) によって開始される。*in vitro* 骨芽細胞分化過程で GLS 活性やグルタミン消費の有意な増加が観察され、グルタミンを除くと骨芽細胞系列への分化が低下し、脂肪細胞への分化が上昇した。また、阻害剤 BPTES によって GLS を阻害すると、SSC 内のグルタミン酸や α -ケトグルタル酸 (α KG)、下流生成物のアスパラギン酸およびアラニンが有意に減少した。また、未分化 SSC では、グルタミンの炭素は TCA サイクルに寄与し、プロリン、アスパラギン酸、アラニンなどのアミノ酸や GSH 生合成に使用され、酸化および還元的カルボキシル化の両方を介してクエン酸に変換された一方、骨芽細胞分化後では、クエン酸に対するグルタミンの寄与は著しく減少した。逆に、他のアミノ酸に対するグルタミンの寄与は、分化前後で変化がなかった。すなわち、グルタミンの炭素は SSC におけるアミノ酸生合成に寄与する α KG を生成するために主に使用されることがわかった。

次に著者らは、骨形成における GLS の役割を決定するために、*Prx1Cre* マウスを使用して肢芽の間葉系前駆細胞における *Gls* 欠損マウスを作製した。これらのマウスではオスでもメスでも破骨細胞に変化がない一方、骨芽細胞数や骨形成速度が低下することにより骨量の有意な減少を示すことが明らかになった。さらに、75% の *Prx1Cre Gl^{fl/fl}* メスマウスにおいて骨髄脂肪細胞の増加が観察された。また、*BglapCre Gl^{fl/fl}* マウスは骨量に変化がない一方、*LeprCre Gl^{fl/fl}* マウスは *Prx1Cre Gl^{fl/fl}*



【図】 SSC におけるグルタミン酸代謝の役割

^{fl/fl}マウスと同様の表現型を示したことから、GLS およびグルタミン代謝が、SSC における適切な分化系列決定および骨芽細胞分化に細胞自律的に必要であることが示唆された。

続いて、SSC のコロニー形成効率 (CFE) を解析したところ、*Prx1Cre Gl^{fl/fl}* 細胞は正常な CFE を示したが、ALP 陽性コロニーや骨芽細胞コロニー数は有意に減少し、脂肪細胞コロニーが増加していた。また、*LeprCre Gl^{fl/fl}* の CFE を評価したところ、10 個以上の細胞を含むコロニー数には差がなかった一方、50 個以上の細胞を含むコロニー数は有意に減少したことから、*Gls* 欠失が骨髄中 SSC 数には影響を及ぼさないが、SSC 増殖を制御しうることを示された。実際に、*Prx1Cre Gl^{fl/fl}* および *LeprCre Gl^{fl/fl}* マウスの骨表面の細胞での BrdU 取り込みの減少が観察された。以上から、GLS 活性およびグルタミン代謝が SSC の適切な増殖に必要であることを示唆している。

実際に、SSC 培養系に α KG を加えると、グルタミン非存在下でもコロニー増殖が誘導された。さらに著者らは、SSC において α KG をグルタミンからどのように生成するかを調べるため、 α アミノ基の窒素を ¹⁵N で標識したグルタミンを用いた解析を行ったところ、グルタミンの α 窒素はグルタミン酸、アスパラギン酸およびアラニンに高く含まれていたことから、SSC が高いアミノ基

転移酵素活性を有することが示された。さらに、アミノ基転移酵素阻害剤 AOA を用いると、GLS 阻害剤と同様にコロニー形成が有意に低下することもわかった。

■結論

グルタミン酸代謝は骨芽細胞および脂肪細胞への分化系列決定を調節し、アミノ基転移酵素依存的 α KG 産生が SSC 増殖に重要である (図)。

■コメント■

GLS 活性を刺激しグルタミン酸代謝を亢進させることが、骨芽細胞や骨量を増やすための新たな治療手段として期待できる一方、適切な解析が行われているとはいえない部分もあり、また、観察されている細胞は SSC に加え骨髄間葉系前駆細胞も含まれると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

TRAP⁺マクロファージ系細胞は骨膜細胞を動員し膜性骨化と骨再生を誘導する

Macrophage-lineage TRAP⁺ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration

Gao B, Deng R, Chai Y, Chen H, Hu B, Wang X, Zhu S, Cao Y, Ni S, Wan M, Yang L, Luo Z, and Cao X

The Journal Of Clinical Investigation 130 : 2578-2594, 2019

© 2019, American Society for Clinical Investigation.

背景

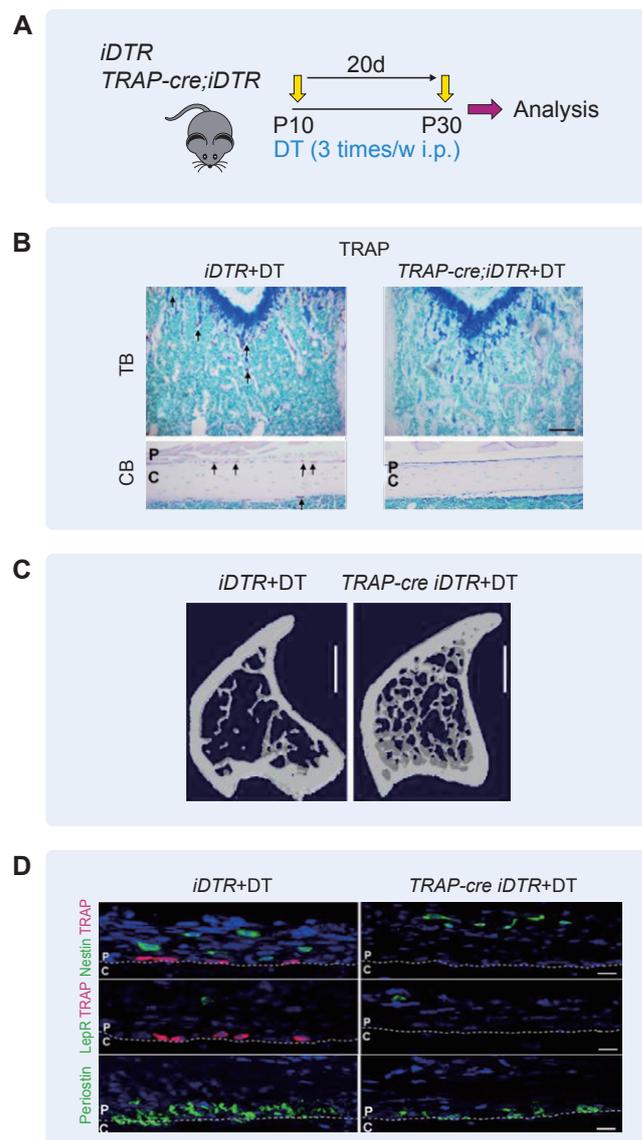
骨膜は骨表面のほぼ全域を被覆する組織で、TRAP⁺マクロファージ系単核細胞や骨芽細胞を含みペリオスチンが豊富な内層と、血管・神経が分布しコラーゲンが豊富な外層とからなる。Periosteum-derived cell (PDC)は骨膜中の骨芽細胞をはじめ様々な細胞に分化する幹細胞(MSC)である。PDCには様々なサブセットが含まれ、それらが骨の形成と再生に重要であると考えられているが詳細は不明である。

方法と結果

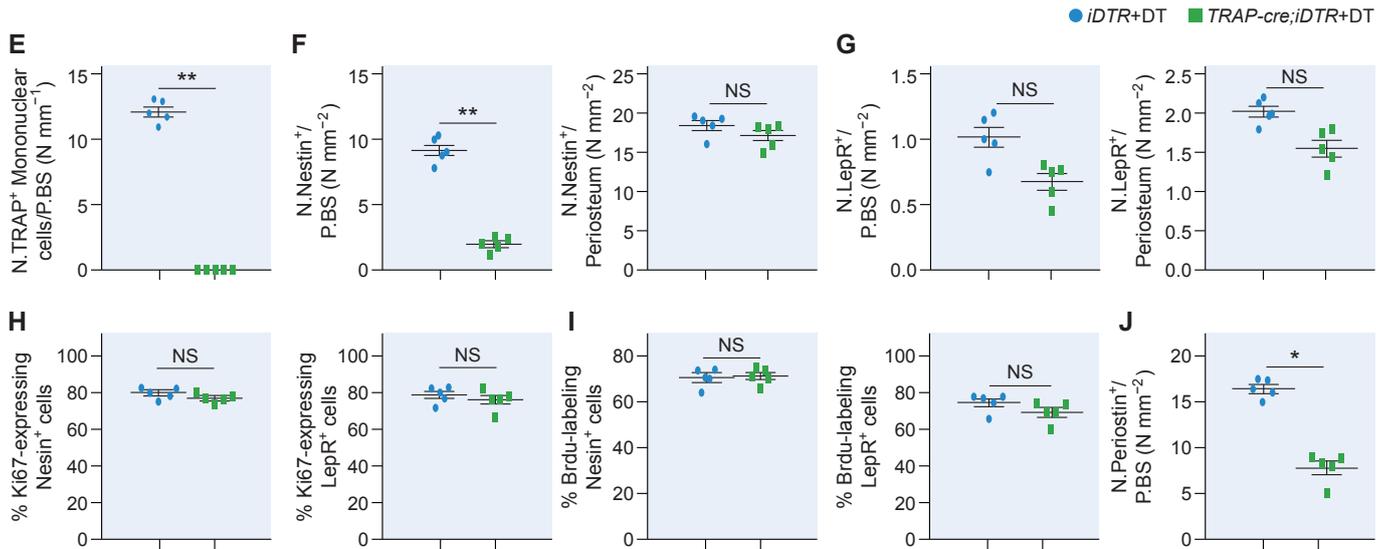
免疫組織学的検討により、MSCマーカーNestinまたはLepRを発現するPDCは骨膜外層に存在することが見出された。Nestin⁺PDCとLepR⁺PDCはそれぞれ若齢、成獣マウスに多く認められた。これらのPDCにおけるMSCマーカー発現を解析したところ、前者の大部分はPDGFR- α やPDGFR- β を発現し、後者の大部分はCD90やCD105を発現していた。Nestin⁺PDGFR- α ⁺PDCやLepR⁺PDCはコロニー形成能が高く、脂肪/軟骨/骨への分化能を示し、移植後もMSCマーカー発現が維持され、MSCとしての性質を有することがわかった。

PDCの生体内での動態をフェイトマッピングシステムにより解析した。Nestin-creERT2 R26R-EYFPマウスのタモキシフェン処理により標識されたNestin⁺PDCは、若齢マウスでは骨芽細胞に、成獣では血管内皮細胞に分化した。LepR-cre R26R-EYFPマウスの解析から、LepR⁺PDCは加齢に従い骨芽細胞に分化する割合が増大することが明らかになった。

Trap-cre iDTRマウスにジフテリア毒素を投与しTRAP⁺細胞を除去したところ、PDCの骨表面への遊走が見られず、骨芽細胞や血管内皮細胞も減少していた。Trap-cre Pdgfb^{fl/fl}マウスやNestin-creERT2 Pdgfr- β ^{fl/fl}マウス、LepR-cre Pdgfr- β ^{fl/fl}マウスでは、PDCの骨膜への動員の抑制と骨形成の低下が認められた。Trap-cre Pdgfb^{fl/fl}マウスでは、PDC動員の抑制による骨再生遅延も見られた。以上より、PDGF-BBはTRAP⁺細胞



【図】 TRAP⁺細胞の欠損によりPDCの骨表面への動員と骨形成は阻害される
A: Trap-cre iDTRマウスに対し、生後10日からジフテリア毒素を投与した。
B: 海綿骨と皮質骨のTRAP染色像。ジフテリア毒素の投与によりTRAP⁺細胞は消失した。
C: 海綿骨のマイクロCT像。TRAP⁺細胞の消失に伴い骨量の増加を認めた。
D: 脛骨骨幹部の冠状断の免疫組織染色像。TRAP⁺細胞の消失により骨膜内層のNestin⁺PDCとPeriostin⁺骨膜細胞が減少した。(若齢マウスであったためLepR⁺PDCはコントロールマウスでも極めて少数であった。)



E~J: 免疫組織染色像を用いた定量的評価。ジフテリア毒素の投与で *Trap-cre* *iDTR* マウスの (E) 骨膜内層の TRAP⁺ 細胞は有意に減少し、(F) Nestin⁺PDC は骨表面で減少し、(G) LepR⁺PDC 数は有意な変化を認めなかった。(H and I) Ki67 の発現や BrdU の取り込みによって細胞増殖を評価したところ優位な差は無かった。(J) 骨表面における Periostin⁺ 細胞数は減少した。

による PDC 動員の機能分子であることが示された。

■結論

骨膜中の TRAP⁺ 細胞は PDGF-BB により PDC を骨表面に動員することで骨形成と骨再生に寄与する。

■コメント■

かつて、骨膜は骨表面を被覆する単なる線維性結合組織と考えられてきたが、近年、その中に骨膜特有の細胞サブセットが存在することが相次いで報告された。本研究により、骨膜幹細胞の各ライフステージにおいて重要なサブセットと、幹細胞の遊走の制御機構の一端が明らかになった。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 小野 岳人

Tgif1 欠損は骨リモデリングを弱め、副甲状腺ホルモンに対する同化反応を鈍くする

TG-interacting factor 1 (Tgif1)-deficiency attenuates bone remodeling and blunts the anabolic response to parathyroid hormone

Saito H, Gasser A, Bolamperti S, Maeda M, Matthies L, Jähn K, Long CL, Schlüter H, Kwiatkowski M, Saini V, Pajevic PD, Bellido T, van Wijnen AJ, Mohammad KS, Guise TA, Taipaleenmäki H, and Hesse E

Nature Communications 10 : 1354, 2019

© The Author(s) 2019

背景

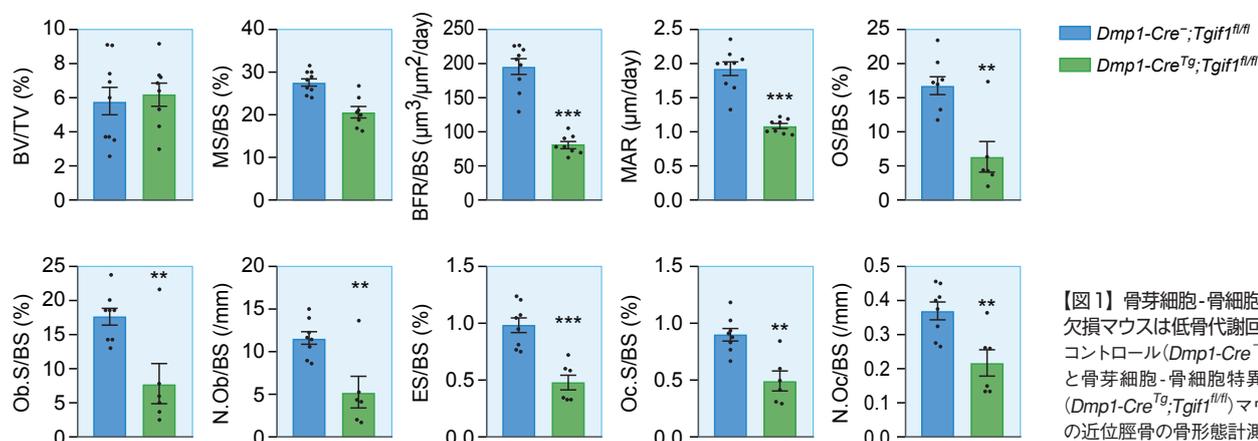
副甲状腺ホルモン (PTH) は骨代謝を促進するホルモンであり、PTH 製剤 (テリパラチド) は骨粗鬆症に有効な治療薬である。一般的な PTH のシグナル伝達機序として、PTH 受容体が活性化すると G タンパク質Gsの共役を介してアデニル酸シクラーゼの活性化、cAMP の上昇を促す。さらにプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化し、転写制御因子 CREB のリン酸化と核内移行、転写因子 AP-1 の発現上昇が生じる。また PTH 受容体シグナルは古典的 Wnt シグナルとクロストークして骨形成を促進することも知られている。しかし、PTH 製剤の作用機序について、まだ十分な解明はなされていない。

方法と結果

著者らは骨髄間質細胞 (BMSC) から骨芽細胞への分化過程における RNAseq 解析を行い、ホメオドメインタンパク質のうち Tgif1 が高発現していることを見出した。そこで Tgif1 欠損 ($Tgif1^{-/-}$) マウスより *in vitro* で骨芽細胞を作製し、Tgif1 欠損の影響を調べたところ、アルカリフォスファターゼ (Alp) やオステオカルシン (Ocn) の mRNA 発現低下、ALP 活性や石灰化能も減少した。次に骨形態計測より $Tgif1^{-/-}$ マウスの近位脛骨を調べたところ、骨量 (BV/TV) は野生型 ($Tgif1^{+/+}$) マウスと同程度であったものの、骨表面あたりの骨芽細胞数 (N.Ob/BS) や骨芽細胞面 (Ob.S/BS)、骨形成速度 (BFR/BS) お

よび石灰化速度 (MAR) は有為に減少していた。また、骨表面あたりの破骨細胞数 (N.Oc/BS) や破骨細胞面 (Oc.S/BS)、浸食面 (ES/BS) も低下していた。次に *Osterix-Cre^{Tg}* マウス、または *Dmp1-Cre^{Tg}* マウスと $Tgif1^{fl/fl}$ マウスをそれぞれ交配し、骨芽細胞特異的 Tgif1 欠損マウス (*Osterix-Cre^{Tg};Tgif1^{fl/fl}*) や後期骨芽細胞-骨細胞特異的 Tgif1 欠損マウス (*Dmp1-Cre^{Tg};Tgif1^{fl/fl}*) を作製して解析したところ、 $Tgif1^{-/-}$ マウスの結果と同様に骨芽細胞および破骨細胞パラメータは減少し、低骨代謝回転を呈していた (図 1)。骨芽細胞と破骨細胞の共培養実験系において、 $Tgif1^{-/-}$ マウス由来の骨芽細胞 (OB: $Tgif1^{-/-}$) と $Tgif1^{+/+}$ マウス由来の破骨細胞 (OC: $Tgif1^{+/+}$) を共培養すると TRAP 陽性破骨細胞が減少したが、 $Tgif1^{+/+}$ と $Tgif1^{-/-}$ マウス由来の破骨細胞間で RANKL および OPG の産生量は同程度であった。そこで $Tgif1^{+/+}$ と $Tgif1^{-/-}$ マウス由来の骨芽細胞における分泌タンパク質についてプロテオーム解析をした結果、 $Tgif1^{-/-}$ マウス由来の骨芽細胞で多く産生している複数の因子を同定し、その中で著者らはセマフォリン 3E (Sema3E) に着目した。先の OB: $Tgif1^{-/-}$ 、OC: $Tgif1^{+/+}$ の共培養で観察された TRAP 陽性破骨細胞の減少は、OB: $Tgif1^{-/-}$ の Sema3E をノックダウンすることで OB: $Tgif1^{+/+}$ 、OC: $Tgif1^{+/+}$ の共培養と同程度の TRAP 陽性率までレスキューされた。

次に Wnt/ β -カテニンシグナルによる Tgif1 の発現制



【図 1】 骨芽細胞-骨細胞特異的な Tgif1 欠損マウスは低骨代謝回転である。コントロール ($Dmp1-Cre^{-/-};Tgif1^{fl/fl}$) マウスと骨芽細胞-骨細胞特異的な Tgif1 欠損 ($Dmp1-Cre^{Tg};Tgif1^{fl/fl}$) マウス (8 週齢, 雄) の近位脛骨の骨形態計測

御について調べ、Wnt3aの刺激によりTgif1は発現上昇し、Tgif1のORFから2.2 kb上流にあるプロモーター領域が重要であることがわかった。また、活性型β-カテニン下でβ-ガラクトシダーゼが発現するレポーターマウス(BAT-GAL^{Tg})を用いて、BAT-GAL^{Tg};Tgif1^{+/+}およびBAT-GAL^{Tg};Tgif1^{-/-}マウスを作製し、PTHの刺激で上昇したβ-ガラクトシダーゼの活性化はTgif1欠損下で部分的に減少したことから、PTH受容体シグナルを介したβ-カテニン標的遺伝子の発現制御にTgif1が寄与することが示唆された。しかし、Wnt/β-カテニンシグナルの標的遺伝子であるCyclinD1やAxin2のmRNA発現レベルは野生型マウスとTgif1欠損マウスで変わらず、Wnt3a刺激による遺伝子発現にTgif1は寄与しないことが示唆された。また著者らは、抗スクレロステチン中和抗体投与による*in vivo*のWntシグナル活性化実験において、野生型マウスとTgif1欠損マウスの抗体投与群間で骨形態学的パラメータに著しい差がないことも示した。

一方で、骨細胞において、PTH刺激により活性化されたPTH受容体はPKA-CREBの経路を介してTgif1の発現を上昇すること、Tgif1のORFから上流1.2~1.7kb間にあるAP-1結合サイトがTgif1の発現上昇に必須であることを示した。PTH投与実験より、コントロール(Dmp1-Cre⁻;Tgif1^{fl/fl})マウスで観察されたPTH投与依存的な骨代謝回転の上昇が、後期骨芽細胞-骨細胞にて

Tgif1を欠損したDmp1-Cre^{Tg};Tgif1^{fl/fl}マウスでは抑制傾向にあること(図2)も確認した。

最後にPTH投与した野生型マウスで見られた脛骨におけるSost mRNAの発現抑制は、Tgif1^{-/-}マウスではPTH投与後も部分的な抑制であること、また骨細胞においてPTH受容体シグナルの下流で作用しSost/スクレロステチンの発現抑制を担う転写因子Mef2cも、Sost mRNAと同様の変動であることを示した。

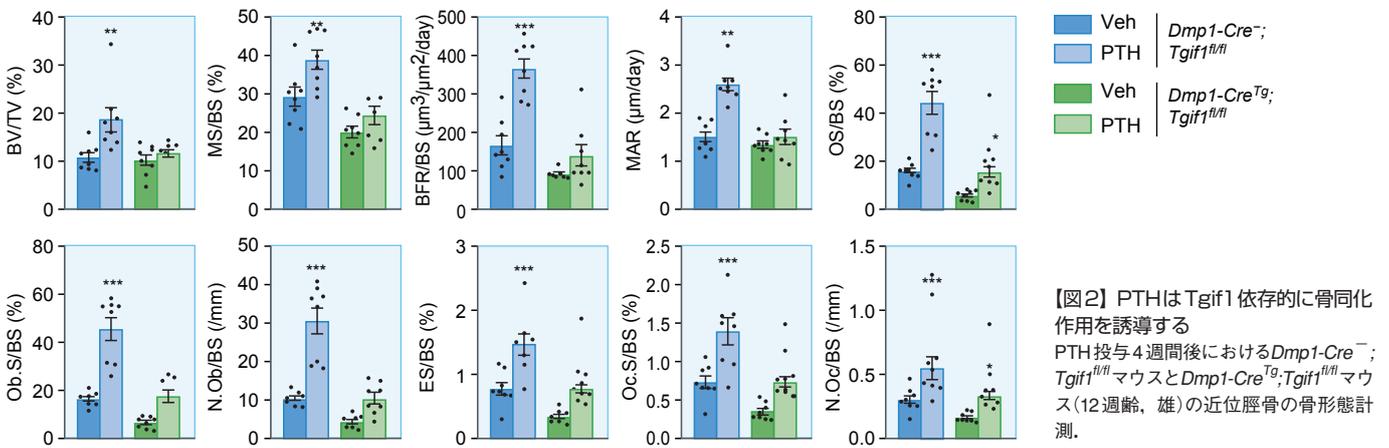
■結論

骨芽細胞において、Wnt3aとPTH刺激を介して発現上昇するTgif1は、Sema3Eの発現を抑制して破骨細胞分化を促すこと、またPTH刺激依存的なWnt/β-カテニン標的遺伝子の発現上昇に寄与することを明らかにした(図3)。一方、骨細胞において、PTH刺激により活性化したTgif1は、Mef2cの発現を抑えることで、Sost mRNAの発現を抑制していることも明らかにした(図3)。

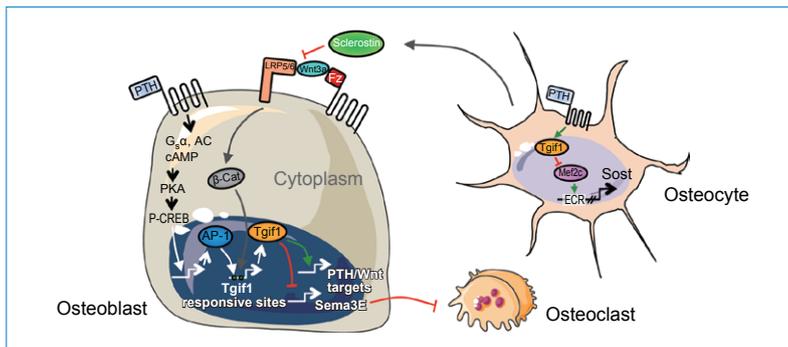
■コメント

Tgif1のSema3EやMef2cの発現抑制機構についてなど、詳細なTgif1の機能解析が今後期待される。またその他のホメオドメインタンパク質と骨代謝との関係性についても今後の研究が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 佐々木 文之



【図2】 PTHはTgif1 依存的に骨同化作用を誘導する。PTH投与4週間後におけるDmp1-Cre⁻;Tgif1^{fl/fl}マウスとDmp1-Cre^{Tg};Tgif1^{fl/fl}マウス(12週齢, 雄)の近位脛骨の骨形態計測。



【図3】 骨芽細胞と骨細胞において古典的Wnt経路とPTH同化作用の経路に寄与するTgif1の分子機序。骨芽細胞において、古典的WntシグナルとPTH受容体シグナルによりTgif1は発現上昇する。Tgif1はSema3Eの発現抑制を介して破骨細胞分化を促進する。また、PTH刺激依存的な古典的Wntシグナル標的遺伝子の発現上昇にも関与する。骨細胞において、PTH受容体シグナルの下流でTgif1は活性化し、Mef2cの発現を抑制する。これによりMef2cを介したSost/スクレロステチンの発現上昇を抑えることで骨芽細胞の骨形成能を促進する。

血管内皮細胞のたんぱく質分解活性と骨吸収能を有しない破骨細胞との相互作用は長軸方向の骨成長を制御する

Endothelial proteolytic activity and interaction with non-resorbing osteoclasts mediate bone elongation

Romeo SG, Alawi KM, Rodrigues J, Singh A, Kusumbe AP, and Ramasamy SK

Nature Cell Biology, 21:430-441, 2019

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2019

背景・目的

骨幹端における成長板軟骨と海綿骨の境界面には、Endomucinを高発現するH型血管と呼ばれる血管がアーチ状に走行し、様々な増殖因子を分泌することで骨芽細胞を活性化し骨形成を促進する(*Nature*. 507(7492):323-328, 2014および本誌Vol.63参照)。一方、軟骨細胞が主体の軟骨内骨化の最終段階では、軟骨基質の分解とそれに続く血管侵入が重要であることから、成長板軟骨と海綿骨の境界面においてH型血管が何らかの役割を担っている可能性が推察される。本研究では、軟骨内骨化におけるH型血管の役割を検討した。

結果

1. 3週齢マウスの脛骨を用いて、TRAP陽性およびインテグリン β 3 (Itgb3) 陽性の破骨細胞とH型血管の局在を組織学的に検討した。その結果、骨幹端部には、海綿骨表面に存在する破骨細胞(以下Bone-Associated Osteoclasts:BAO)と、成長板軟骨と海綿骨の境界面近くでH型血管に隣接する破骨細胞(以下Vessel-Associated Osteoclasts:VAO)の二種類の破骨細胞を認めた。

2. VAOはBAOに比較して核の数が少なく(平均1~2個)、細胞のサイズも小さかった。また、VAOにおけるカテプシンKの発現はBAOに比較して顕著に低下していた。

3. マウス成長過程におけるBAOおよびVAOの比率の変化を検討したところ、生後14日までの成長期においてはVAOが優位であるが、加齢に伴うH型血管の減少に並行してVAOは減少し、BAOの割合が増加することが明らかとなった。

4. VEGF受容体2の阻害剤であるSU5416をマウスに投与し、薬理的にH型血管を減少させると、VAOの数も有意に減少した。また、Notchリガンドである*Dll4*遺伝子を血管内皮細胞特異的に欠損させることでH型血管を減少させたマウス(*Dll4*^{iAEC}マウス)においても、VAOの数の低下を認めた。

5. マウス骨髄よりH型血管とそれ以外の血管を分離し、RNA-seqにより遺伝子発現比較を行った結果、H

型血管における*Rankl*遺伝子の高発現が認められた。そこで、血管内皮細胞特異的に*Rankl*遺伝子を欠損させたマウス(*Rankl*^{iAEC}マウス)を作製したところ、コントロールマウスに比較してVAOの数の顕著な低下が認められた。

6. アレンドロネートを3日間だけマウスに投与すると、BAOに影響を与えることなくVAOの数だけが減少した。さらに興味深いことに、アレンドロネート投与はH型血管の特徴であるアーチ状の走行や血管の枝分かれも阻害した。

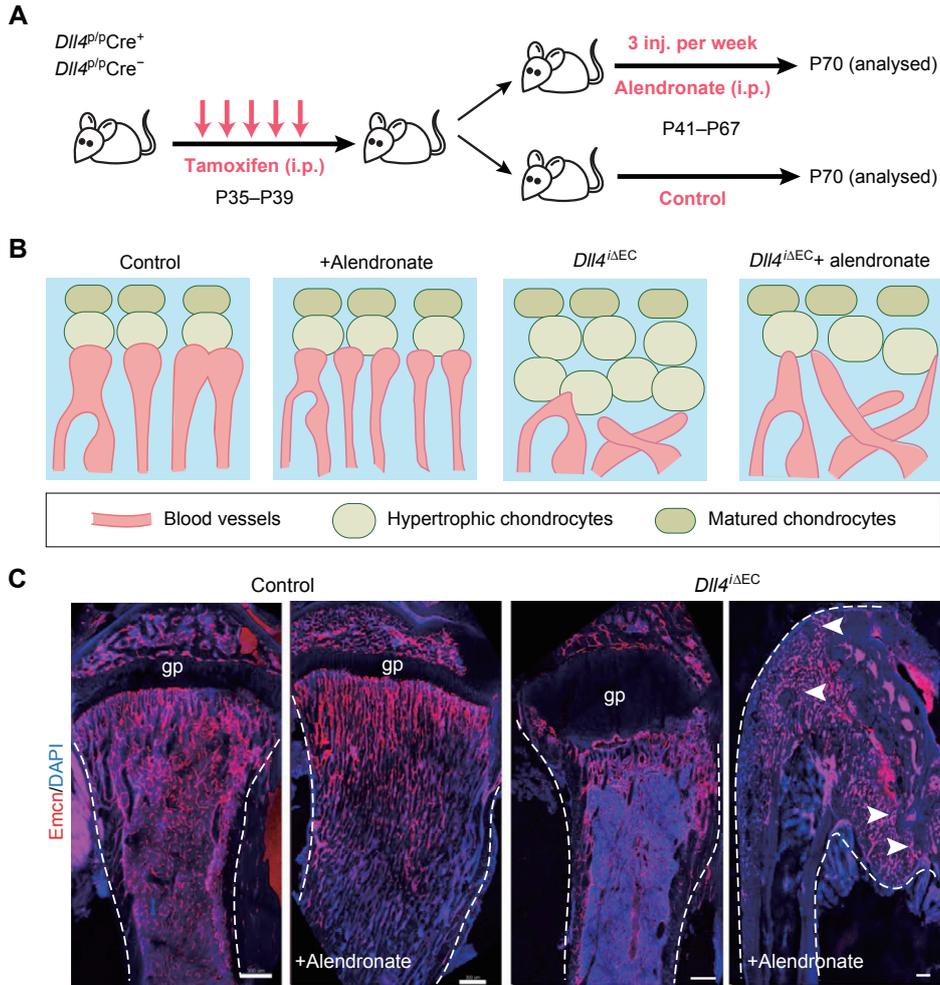
7. H型血管が減少しているSU5416投与マウスおよび*Dll4*^{iAEC}マウスでは、コントロールマウスに比較して肥大化軟骨における10型コラーゲンの異常な蓄積が観察され、成長板軟骨の肥厚が認められた。

8. BAO、VAOおよびH型血管内皮細胞をFACSにて分離・回収し、遺伝子発現解析を行った結果、H型血管内皮細胞において*Mmp9*遺伝子の高発現を認めた。そこで、血管内皮細胞特異的に*Mmp9*遺伝子を欠損させたマウスを作製し解析を行ったところ、コントロールマウスに比較して成長板軟骨層の厚さが増加しており、10型コラーゲンの蓄積も観察された。一方、破骨細胞特異的に*Mmp9*遺伝子を欠損させても、成長板軟骨層に変化は見られなかった。

9. H型血管と成長板軟骨層の境界面を詳細に検討した結果、H型血管内皮細胞は成長軟骨細胞の成長方向に対向するように、H型血管内皮細胞が軟骨基質を分解し、成長板軟骨層へ侵入することが観察された。

10. このH型血管内皮細胞と成長板軟骨層の相反性は、二次骨化中心を起点とする骨端部の三次元的な骨成長部位でも観察された。

11. 成長期にマウスにおいて、タモキシフェン誘導性に血管内皮細胞の*Dll4*遺伝子を欠損させ(*Dll4*^{iAEC}マウス)、さらにアレンドロネートを投与することでVAOも同時に欠損させたマウス(*Dll4*^{iAEC}+alendronateマウス)を作製し、骨の成長に対する影響を検討した。その結果、*Dll4*^{iAEC}マウスではH型血管の走行に異常が見られ成長板軟骨層の肥厚が認められたが、骨の成長方向に異常は



【図】 H型血管とVAO破骨細胞による骨の成長方向の制御

A: タモキシフェン誘導性に血管内皮細胞のDII4遺伝子を欠損させたマウス(*Dll4^{ΔEC}*マウス)またはコントロールマウス(Control)に、アレンドロネートを投与し(+alendronateマウスおよび*Dll4^{ΔEC}*+alendronateマウス)骨成長への影響を検討した。**B**: それぞれのマウスにおける成長軟骨層とH型血管の模式図を示す。**C**: 各マウスにおけるEndomucin陽性のH型血管の染色像。矢頭は異所性に形成された軟骨組織を示す。

見られなかった(図)。一方、*Dll4^{ΔEC}*+alendronateマウスでは骨端部に顕著な形態異常が認められ、異所性の軟骨組織の形成も観察された(図)。

■結論

H型血管によるMmp9を介した軟骨基質の分解と、成長軟骨層と海綿骨の境界面に局在する非骨吸収型破骨細胞(VAO)は協調的に作用し合いながら骨の成長を制御することが明らかとなった

■コメント■

本研究により軟骨内骨化による骨成長にはH型血管による軟骨基質の分解が必須であることが明らかになった。従来から提唱されてきた軟骨細胞自身が産生するMMPによる軟骨基質分解に加えて、血管内細胞による軟骨基質分解の重要性を証明した意義の高い研究であ

る。一方で、VAOがH型血管の形成をサポートする分子メカニズムについては不明であり、その詳細な解析が望まれる。また、H型血管による軟骨基質分解が変形性関節症などの軟骨破壊性疾患の病因にどのように関与するかも興味深い。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

破骨細胞の発生起源, 機能的維持, 遺伝的レスキュー

Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts

Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, Mass E, Lazarov T, Eitler J, Rauner M, Yadav VK, Crozet L, Bohm M, Loyher P-L, Karsenty G, Waskow C, and Geissmann F

Nature 568 : 541-545, 2019

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2019

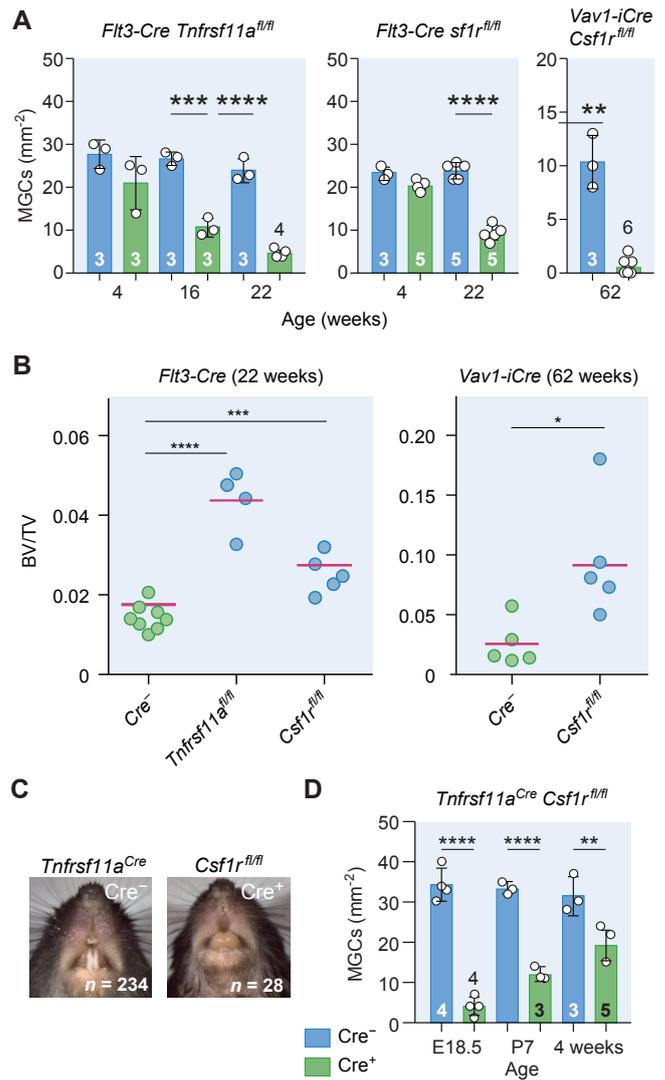
背景

成体の血球系細胞は造血幹細胞 (HSC) に由来するが, 組織常在型マクロファージは, HSCとは異なる胎生期の赤血球骨髄系前駆細胞 (EMP) に由来する。マウスにおいて, 赤血球骨髄系前駆細胞 (EMP) はE8.25に卵黄嚢で発生し, その後胎仔肝臓に定着し, 胎仔期の赤血球やマクロファージなどを産生することが知られる。しかしながら, 骨の組織マクロファージともいえる破骨細胞の発生的な起源や寿命, 生涯を通じた破骨細胞機能の維持メカニズムの大部分は不明のままであった。

方法と結果

*in vivo*での破骨細胞の起源を調べるために, まず著者らはEMP系列とHSC系列の両方で標的遺伝子の欠失が可能な *Csflr-iCre* マウスと, EMP系列では発現しない *Flt3-Cre* および *Vav1-iCre* マウスを用いた。 *Csflr-iCre Csflr^{fl/fl}* や *Csflr-iCre Tnfrsf11a^{fl/fl}* マウスでは, 歯の萌出不全や長管骨の短縮化, 骨密度の増加, 破骨細胞・造血系細胞の欠損などの大理石骨病様の表現型を示した。対照的に, *Flt3-Cre Tnfrsf11a^{fl/fl}*, *Flt3-Cre Csflr^{fl/fl}* および *Vav1-iCre Csflr^{fl/fl}* マウスでは, 若齢(4週齢)においてこれらの表現型が観察されなかった一方, 加齢に従って破骨細胞数が減少し(図A), 22や62週齢の解析で骨量が有意に上昇した(図B)。さらに, *Csflr-iCre Rosa26^{LSL-YFP}* マウスE15に出現する骨化中心のTRAP⁺多核細胞はYFPで標識され, 破骨細胞は生涯を通してYFP陽性のままであったが, *Flt3-Cre Rosa26^{LSL-YFP}* マウスのTRAP⁺多核細胞はYFPを出生後に発現した。また, タモキシフェン誘導性 *Csflr-Mer-iCre-Mer Rosa26^{LSL-YFP}* マウスにおいて, HSCが出現する前のE8.5でCreを活性化すると, E15.5のTRAP⁺多核細胞がYFPで標識された。

RANKをコードする *Tnfrsf11a* は破骨細胞で発現するが, EMP由来マクロファージのマーカでもあることが知られている。実際に, 2つの独立した *Tnfrsf11a^{Cre} Rosa26^{LSL-YFP}* マウスにおいて, 胎生マクロファージではYFPが発現するが, HSCやそれらの子孫細胞にお



【図】破骨細胞の起源と *in vivo*での動態

A. 各週齢の *Flt3-Cre Tnfrsf11a^{fl/fl}*, *Flt3-Cre Csflr^{fl/fl}*, *Vav1-iCre Csflr^{fl/fl}* およびコントロールマウスにおける多核巨細胞(MGC)数。 **B.** 22週齢における *Flt3-Cre Csflr^{fl/fl}*, *Flt3-Cre Tnfrsf11a^{fl/fl}* マウスと62週齢における *Vav1-iCre Csflr^{fl/fl}* マウスの上腕骨か大腿骨の骨量。 **C.** *Tnfrsf11a^{Cre} Csflr^{fl/fl}* マウスにおける歯の萌出。 **D.** E18.5, P7および3~4週齢での多核巨細胞数。

エラーバーは± s.d. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001, *****P* < 0.0001.

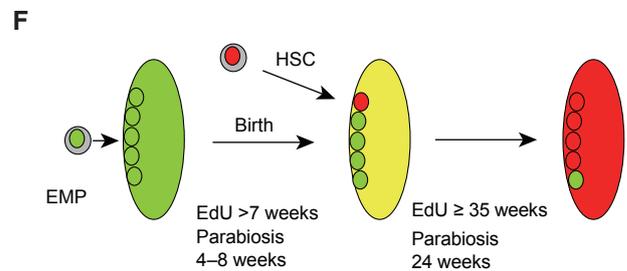
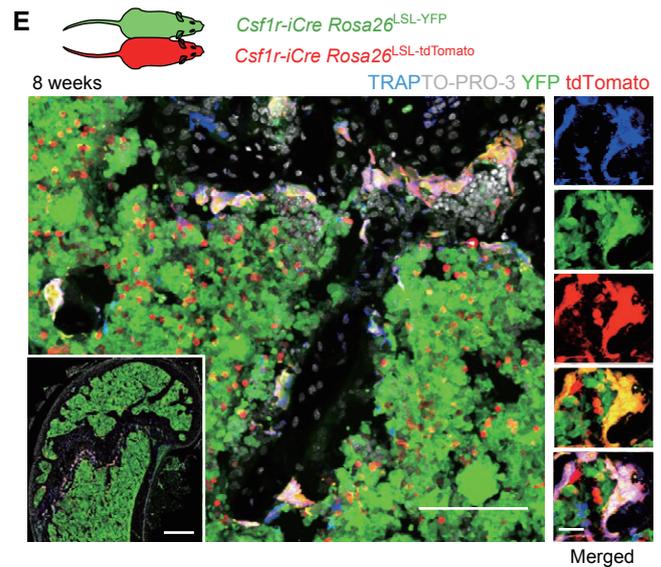
いてYFPはほとんど観察されなかった。*Tnfrsf11a*^{Cre} *Csflr*^{fl/fl}マウスを作製すると、歯の萌出不全、破骨細胞数の著減など、重度の大理石骨病様表現型を示したが(図C)、破骨細胞や血球系細胞は生後1ヵ月の間に長管骨で次第に正常化した(図D)。すなわち、破骨細胞の発生、歯の萌出、骨と骨髓腔の発生にはHSC系列とは独立した、EMP系列由来の組織常在型マクロファージが破骨細胞の前駆細胞で、HSC由来細胞は成体マウスにおける適切な破骨細胞の維持や機能に重要である可能性が示唆された。

次に著者らは、*in vivo*での破骨細胞の維持や寿命などに対するHSC由来細胞の寄与を解析するために、並体結合モデルを用いた。*Csflr-iCre Rosa26*^{LSL-YFP}と*Csflr-iCre Rosa26*^{LSL-tdTomato}の並体結合体で8週間血液循環を共有すると、骨表面のすべてのTRAP⁺多核破骨細胞がYFPとtdTomato共陽性であった(図E)。さらに、並体結合分離24週間後でも2/3の破骨細胞は依然としてYFPとtdTomato共陽性であった。また、ほとんどのマウス破骨細胞は、3個から7個の核を含み、1~6ヵ月齢の間に、細胞当たりの核数が有意に増加した。以上から、著者らは個々の多核破骨細胞の寿命は長く、新たな核を4~8週間ごとに1つずつ、循環する血球系細胞から獲得していると考えた。また、著者らは成体での短期間EdU取り込み実験において破骨細胞が獲得したHSC由来細胞を計算し、1日当たり0.5~2%の破骨細胞が新たな核を獲得することが示された。以上から、これらの結果は骨格発生を制御する破骨細胞がEMPからの骨化中心で成熟する一方、生後における破骨細胞の維持は、破骨前駆細胞同士の融合または増殖による破骨細胞の新生によるよりも、むしろ寿命の長い多核破骨細胞によるHSC由来の血球系細胞からの新たな核の連続的な獲得によって維持されることを示唆する(図F)。

これらの結果から、著者らはHSCの移植を行わずに、細胞移入によりレシピエント破骨細胞でのドナー由来遺伝子が発現できる可能性を検討した。*Csflr-iCre Rosa26*^{LSL-YFP}マウス由来KIT⁻Ly6C⁺単球細胞の*Csflr-iCre Csflr*^{fl/fl}新生仔への腹腔内注射を生後5日目から開始すると、14日齢における骨髓腔の発達や、歯の萌出および長管骨の発生の正常化が観察された。これらのマウスにおいて、大腿骨の骨表面には多数のYFP⁺TRAP⁺破骨細胞が存在していた。

■ 結論

胎仔から若齢期にかけてはEMP由来の破骨細胞が機能し、成体の破骨細胞は長寿命で、その機能は既存の多核破骨細胞とHSC由来の循環血球系細胞とが繰り返し細胞融合することによって維持される。



【図】破骨細胞の起源と*in vivo*での動態

E. *Csflr-iCre Rosa26*^{LSL-tdTomato}との並体結合により8週間血液循環を共有した*Csflr-iCre Rosa26*^{LSL-YFP}における代表的な大腿骨切片の画像。スケールバーは左下が500 μm, 中央が100 μm, 右が20 μm。F. 破骨細胞の発生と維持のモデル。

■ コメント

単球細胞の移植によって、HSC移植を行わずに大理石骨病を治療できる可能性が示唆された。また、EMP由来とHSC由来の破骨細胞の機能的差異や骨折などにおける寄与など、さらなる解析が期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

ビスホスホネート製剤の口腔内局所投与は，ゾレドロン酸投与マウスの抜歯後の創傷治癒を促進し顎骨壊死を予防する

Rescue bisphosphonate treatment of alveolar bone improves extraction socket healing and reduces osteonecrosis in zoledronate-treated mice

Hokugo A, Kanayama K, Sun S, Morinaga K, Sun Y, Wu QQ, Sasaki H, Okawa H, Evans C, Ebetino FH, Lundy MW, Sadrerafi K, McKenna CE, and Nishimura I

Bone 123 : 115-128, 2019

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

ビスホスホネート(BP)関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) は、高用量の静注BP製剤を投与された担癌患者や骨粗鬆症患者に見られる深刻な口腔内合併症である。現在では、他の骨吸収抑制薬に伴う顎骨壊死を含めて、薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) と呼ぶこともある。現時点でMRONJに対する有効な予防策や治療方法はなく、また病態の全容も明らかではない。我々は、顎骨に蓄積した窒素含有BP製剤を除去することが、BRONJの予防および治療に有効と考えた。抜歯前に、より骨吸収抑制作用が弱いBP製剤を全身投与あるいは口腔内局所投与することが抜歯後の創傷治癒に与える影響を検討するために、以下の実験を行った。

方法と結果

1. 対象と方法

①ゾレドロン酸(ZOL)の全身投与あるいは骨膜下局所投与が、あらかじめ全身投与したZOLを置換しうるかどうかを、二種類の蛍光標識ZOL (AF647-ZOL, FAM-ZOL)を用いて検討した。

②BRONJモデルマウスを用いて、抜歯前のBP製剤の全身投与あるいは口腔内局所投与が抜歯後経過に与える影響を検討した。

1)BRONJモデルマウス

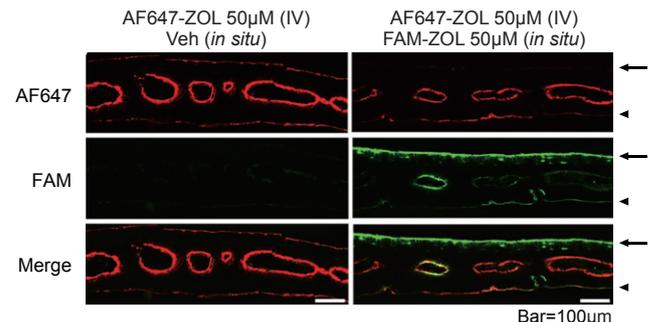
7~10週齢のC57BL6/J (B6)マウスを対象として、ZOL (0, 100, 300, 500, 700, 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を眼窩静脈叢に投与し、その7日後に左上顎第一大臼歯を抜去した。

2)抜歯前のBP製剤全身投与の影響

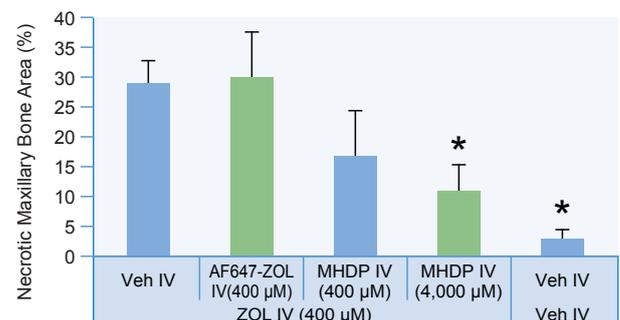
ZOL (400 μM ; 100 μL)投与の翌日に、蛍光標識ゾレドロン酸 (AF647-ZOL) (400 μM ; 100 μL)あるいは1-hydroxyethylidenebisphosphonic acid (MHDP) (400または4000 μM ; 100 μL)を眼窩静脈叢に投与した。6日後に左上顎第一大臼歯を抜去した。

3)抜歯前のBP製剤口腔内局所投与の影響

ZOL (400 μM ; 100 μL)投与の11日後に、AF647-ZOL (250 μM ; 2 μL)、あるいは窒素非含有でゾレドロン酸より骨



【図1】骨膜下に投与されたゾレドロン酸(ZOL)の頭蓋骨における局在 AF647-ZOLの全身投与後にFAM-ZOLを骨膜下に投与した群(右)で、骨外側面(矢印)を中心にFAMの集積亢進とAF647の集積減少を認めた(矢頭は骨内側面)。赤色：AF647-ZOL、緑色：FAM-ZOL。



【図2】抜歯前のBP製剤全身投与の影響 MHDP高用量(4000 μM)投与群のみで顎骨壊死領域の減少を認めた。* $p < 0.05$

吸収抑制作用の弱いエチドロン酸 (ETI) (250 μM ; 2 μL)、あるいはMHDP (250 μM ; 2 μL)を左上顎第一大臼歯周囲歯肉に投与した。その翌日に左上顎第一大臼歯を抜去した。

抜歯2週間後に、口腔粘膜の腫脹を肉眼的に評価するとともに、 μCT による抜歯窩の創の治癒状況、組織標本による顎骨壊死領域の測定を行った。

2. 結果

AF647-ZOLの全身投与後にFAM-ZOLを骨膜下投与した群(図1右)では、骨外側面を中心にFAM(緑色)の集積亢進とAF647(赤色)の減少を認めた。ZOLの用量試験の結果、顎骨壊死を発症させるZOL投与量に閾値を認めた。投与量が500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (400 μM , 100 μL)を超えた群において、口腔粘膜の腫脹および顎骨壊死領域の拡大を認めた。抜歯前のBP製剤全身投与では、MHDP高用量群(4000 μM ;

100 μ L) のみに顎骨壊死領域の減少を認めた (図2)。抜歯前のBP製剤局所投与では、MHDPおよびETI投与群において口腔粘膜腫脹の改善 (図3A, B), 顎骨壊死領域の減少 (図3C, D) を認めた。また、AF647-ZOL, MHDP, ETI投与群において抜歯創の治癒促進を認めた (図3E, F)。

結論

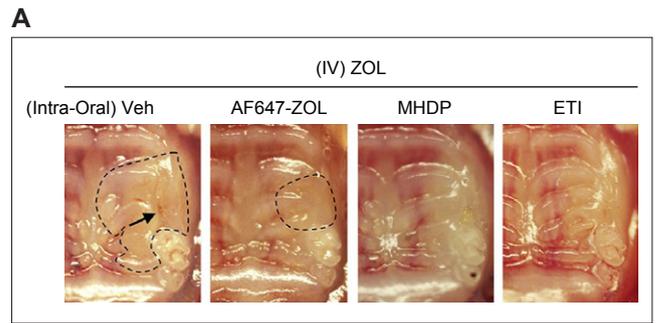
抜歯前の、特に窒素非含有BP製剤の口腔内局所投与は、BP製剤に関連した顎骨壊死の発症予防および抜歯創治癒に有効である可能性がある。

コメント

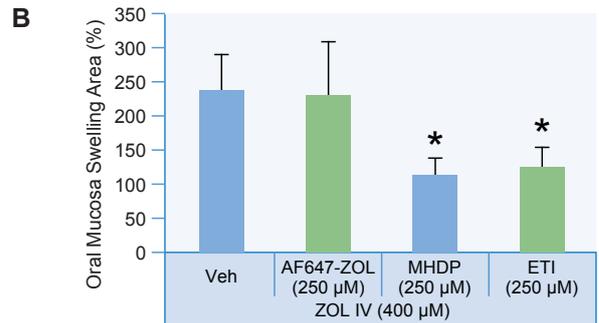
BP製剤はハイドロキシアパタイトに強い親和性を有し、骨に長期的に蓄積しうることが知られている。そのため、口腔内処置前の数ヶ月間のBP製剤の休薬 (drug holiday) は、BRONJ発症予防策として不十分と考えられる。本検討では、口腔内局所にBP製剤を投与することで、抜歯後の創傷治癒が促進することがBRONJモデルマウスにおいて示された。今後ヒトでも同様の効果が再現された場合には、骨吸収抑制薬継続が必要な骨折ハイリスク患者において、抜歯前のBP製剤の口腔内局所投与が新たなBRONJ発症予防手段になることが期待される。

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute 木下 祐加

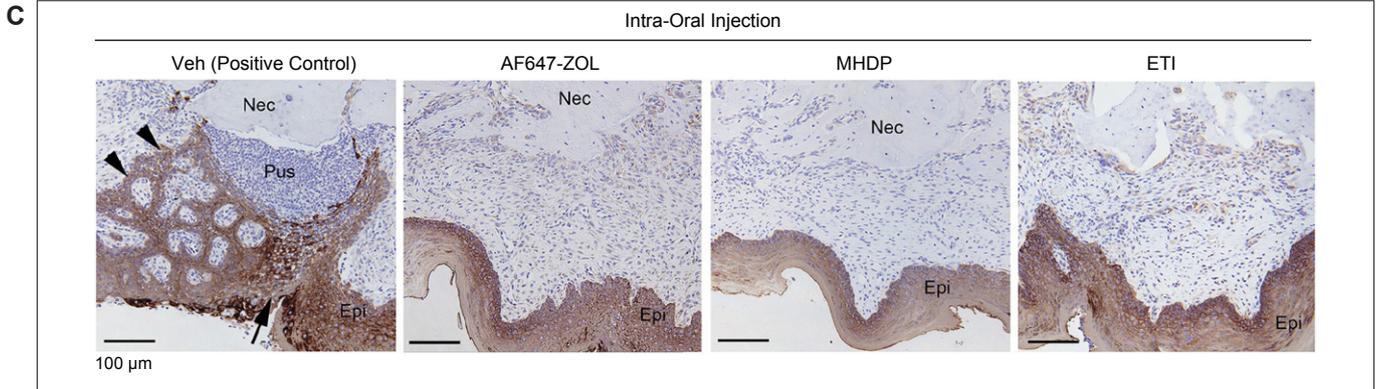
【図3】 抜歯前のBP製剤口腔内局所投与の影響



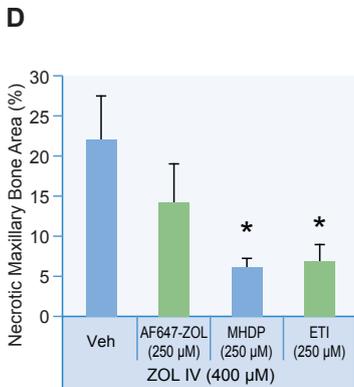
MHDPおよびETI局所投与群において肉眼的に抜歯創の治癒を認めた。



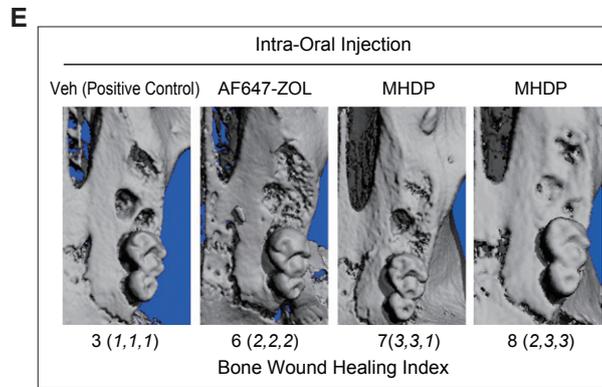
MHDPおよびETI局所投与群において粘膜腫脹領域の減少を認めた。*p < 0.05



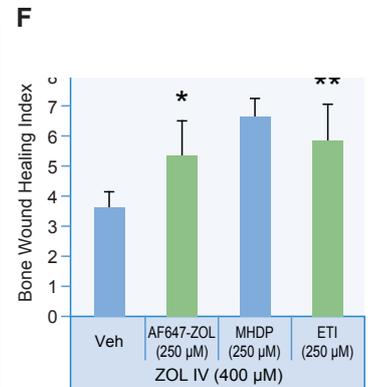
コントロール群に見られる異常な上皮過形成(矢頭), 膿(Pus), 瘻孔(矢印)は、BP製剤局所投与群には認められなかった。



MHDPおよびETI局所投与群において顎骨壊死領域の減少を認めた。*p < 0.05



μ CTの3D再構成像で抜歯創の治癒状況を1-3(3が治癒)で評価したところ、BP製剤局所投与群において抜歯創の治癒促進を認めた。*p < 0.05. **p < 0.01



コレステロール代謝経路CH25H-CYP7B1-ROR α は変形性関節症を制御する

The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis

Choi W-S, Lee G, Song W-H, Koh J-T, Yang J, Kwak J-S, Kim HE, Kim SK, Son Y-O, Nam H, Jin I, Park Z-Y, Kim J, Park IY, Hong J-I, Kim HA, Chun C-H, Ryu JH, and Chun J-S

Nature 566:254-258, 2019

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2019.

背景・目的

コレステロール代謝は細胞膜の構成成分やステロイドホルモンの合成など多彩な生命活動に関与し、その異常は様々な疾患の原因となる。加齢に伴う軟骨組織の変性を特徴とする運動器疾患である変形性関節症(OA)は、臨床疫学研究によりメタボリックシンドロームとの関連性が報告されているが、その詳細は不明である。本研究では、コレステロールからオキシステロールへの代謝を制御するコレステロール水酸化酵素に着目し、OAにおけるコレステロール代謝の役割について検討した。

結果

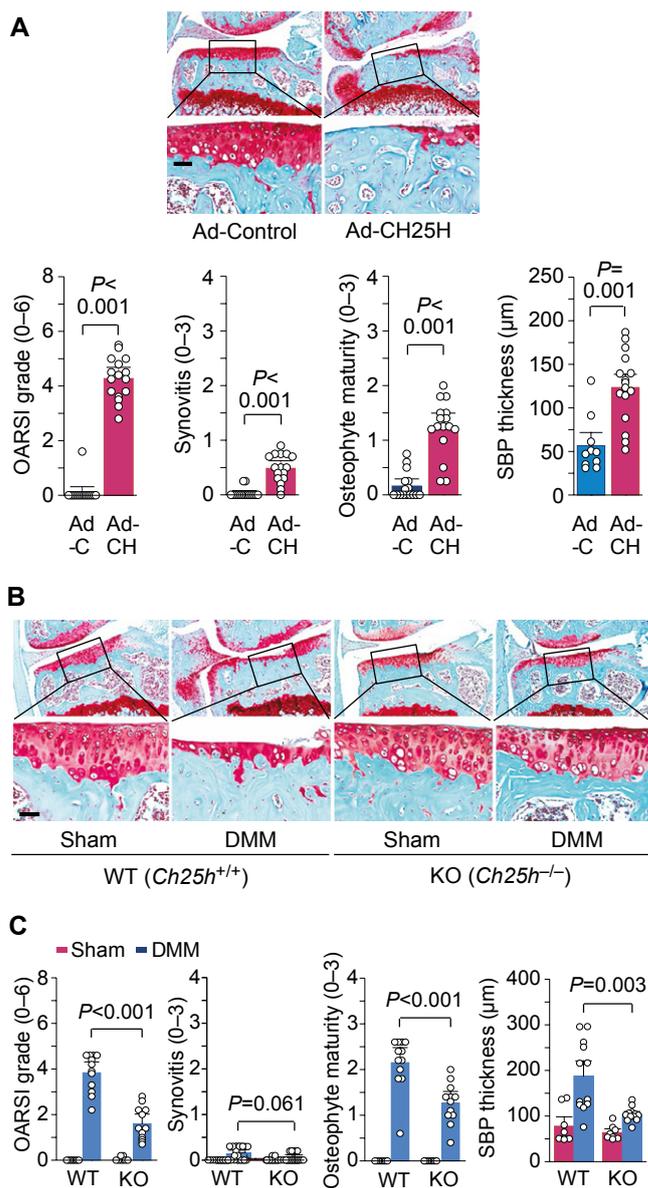
1. 半月板切離手術(以下DMM手術)により誘導される実験的OAモデルマウスを高コレステロール餌で飼育すると、通常食に比較して症状の悪化を認めた。

2. 初代培養軟骨細胞を軟骨変性を誘導するサイトカインIL-1およびTNF- α で刺激すると、細胞内コレステロールの増加が観察された。IL-1およびTNF- α はコレステロール合成経路には影響を及ぼさなかったが、コレステロールの細胞内取り込みを担うLDL受容体遺伝子LOX-1の発現を増加させた。

3. IL-1およびTNF- α 刺激で変動するコレステロール代謝関連遺伝子をマイクロアレイ解析により探索した結果、コレステロール水酸化酵素であるCh25h(Cholesterol-25-hydroxylase)およびCyp7b1(25-hydroxycholesterol 7 α -hydroxylase)の発現増加が明らかとなった。この結果に一致して、IL-1およびTNF- α はコレステロール水酸化酵素の代謝産物であるオキシステロール(25-HCおよび7 α , 25-HC)を増加させた。

4. DMM手術を行ったマウスの関節軟骨では、偽手術マウスに比較してCh25hおよびCyp7b1の高発現が認められた。興味深いことに、ヒトのOA軟骨サンプルを用いた免疫組織学的検討においても、軟骨変性部におけるCH25HおよびCYP7B1の強い発現を検出した。

5. Ch25h遺伝子を組み込んだアデノウイルスベクターをマウス関節腔に投与することで関節軟骨細胞にCh25hを遺伝子導入し、その効果を検討した。その結果Ch25h



【図】変形性関節症におけるコレステロール水酸化酵素CH25Hの関与

A: CH25H遺伝子のOAに対する効果。CH25H遺伝子を関節軟骨に遺伝子導入すると(Ad-CH25H)、コントロールに比較して(Ad-Control)、関節軟骨の菲薄化(サフラニンO染色)、OAスコアの悪化(OARS I Grade)、滑膜の炎症(Synovitis)、骨棘の形成(Osteophyte Maturity)および軟骨下骨の硬化(SBP Thickness)が悪化していた。**B, C**: Ch25h遺伝子欠損マウス(KO)と野生型マウス(WT)におけるDMM手術(DMM)によるOA。Ch25h^{-/-}マウスは野生型マウスに比較して関節軟骨の菲薄化が抑えられ(**B**)、OAの進行レベルも抑制されている(**C**)。

遺伝子導入の8週間後には、OAの主症状である軟骨の破壊、滑膜炎、骨棘の形成および軟骨下骨の硬化が認められた(図A)。

6. Ch25h 遺伝子欠損マウス (Ch25h^{-/-}マウス) および野生型マウスを用いてDMM手術を行った結果、Ch25h^{-/-}マウスは野生型マウスに比較してOAの症状が軽減していることが明らかとなった(図B, C)。

7. アデノウイルスベクターを用いてCyp7b1を関節軟骨に過剰発現させると、遺伝子導入後3週間でOAの発症が認められた。一方、DMMマウスの関節軟骨にshCyp7b1を導入しCyp7b1遺伝子のノックダウンを行ったところ、shControlに比較してOA症状の軽減が見られた。

8. 初代培養マウス軟骨細胞にCh25hおよびCyp7b1遺伝子を過剰発現させると、たんぱく質分解酵素Mmp3およびMmp13の発現が著明に増加した。さらに、コレステロールとその代謝産物であるオキシステロールを培養液中に添加してもMmp3およびMmp13の発現増加が認められた。

9. コレステロール代謝による軟骨破壊の分子メカニズムを明らかにするために、コレステロールおよびオキシステロールをリガンドとして認識する核内受容体ROR α 、LXRおよびESR1に着目し、OAにおける発現を検討した。その結果、変性軟骨部位においてROR α の高発現が認められ、IL-1およびTNF- α はROR α の発現を増加させた。

10. 軟骨細胞にROR α を過剰発現させると、Mmp3およびMmp13の発現を促進する一方で、Sox9およびII型コラーゲンの発現を抑制した。

11. アデノウイルスベクターを用いてROR α を関節軟骨に遺伝子導入すると、OAの発症が観察された。さらに、ROR α 遺伝子のリガンド結合部位を欠失させたマウスは、野生型マウスに比較してDMM手術により誘導されるOA症状が軽減することが明らかとなった。

12. ROR α の活性を阻害するアンタゴニストSR3335は、コレステロールおよびオキシステロールにより誘導されるMmp3およびMmp13の発現増加を抑制した。さらに、DMM手術マウスにSR3335を投与すると、OA症状の改善が認められた。

■結論

OAの関節軟骨細胞では、IL-1およびTNF- α などのサイトカインによりコレステロール水酸化酵素CH25HおよびCYP7B1の発現が促進し、その代謝産物であるオキシステロールが増加する。オキシステロールはROR α に結合しMmp3およびMmp13の発現を誘導することで軟骨破壊を促進することが明らかとなった。

■コメント

臨床疫学で推察されていたOAにおけるコレステロール代謝の関与を、詳細な分子メカニズムとともに証明した興味深い論文である。コレステロールとオキシステロールは様々な核内受容体の内在性リガンドとして機能しており、本研究で明らかとなったコレステロール代謝経路はOA以外の疾患にも関与している可能性がある。

近年、破骨細胞を介したOAにおける膝の痛みの分子メカニズムの一端が解明されるなど(*J Clin Invest.* 2019;129(3):1076-1093) OAの病態メカニズム解明が進んでいる。従来のOA治療はヒアルロン酸の関節内注射などの対症療法が主流であったが、分子メカニズムに立脚する革新的治療法が開発される日が近いかもしれない。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

ラットにおいてポルフィロモナス・ジンジバリスは実験的に歯周炎および抗CCP2関連関節炎を誘発する

Porphyromonas gingivalis experimentally induces periodontitis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat

Courbon G, Rinaudo-Gaujous M, Blasco-Baque V, Auger I, Caire R, Mijola L, Vico L, Paul S, and Marotte H

Annals of The Rheumatic Diseases 78 : 594-599, 2019

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

■ 目的

歯周病 (PD) と関節リウマチ (RA) との関連は広く示されているが、PDとRAの因果関係に関して直接的な証明はなされていない。我々は、PDおよびその後のRAにおける口腔内ポルフィロモナス・ジンジバリス (*P. gingivalis*) の起端的役割を検討するとともに、ラットにおける骨吸収および関節炎発症のバイオマーカーについて評価した。

■ 方法

ルイスラットに *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* あるいは対照ゲルのいずれかを1ヵ月間経口投与して8ヵ月間経過観察した。PDの発症と進行は、血清学的評価、歯肉炎の重症度およびマイクロCT (μ CT) によって評価した。関節炎の進展については、血清炎症マーカー、抗環状シトルリン化ペプチド (CCP), 抗シトルリン化タンパク質抗体 (ACPA), 足関節の組織および μ CT を用いて評価した。

■ 結果

PDは、1ヵ月の曝露後という早い時期に、*P. gingivalis* 処置

ラットにおいてのみ観察された。関節と全身の炎症は4および8ヵ月後に *P. gingivalis* グループのみで認められた (図)。8ヵ月の時点で、炎症性細胞浸潤が足関節に認められるとともに皮質骨のびらんや皮質骨全体の縮小が認められた (図)。さらに、抗CCP2は局所および全身性骨量減少と相関していた。

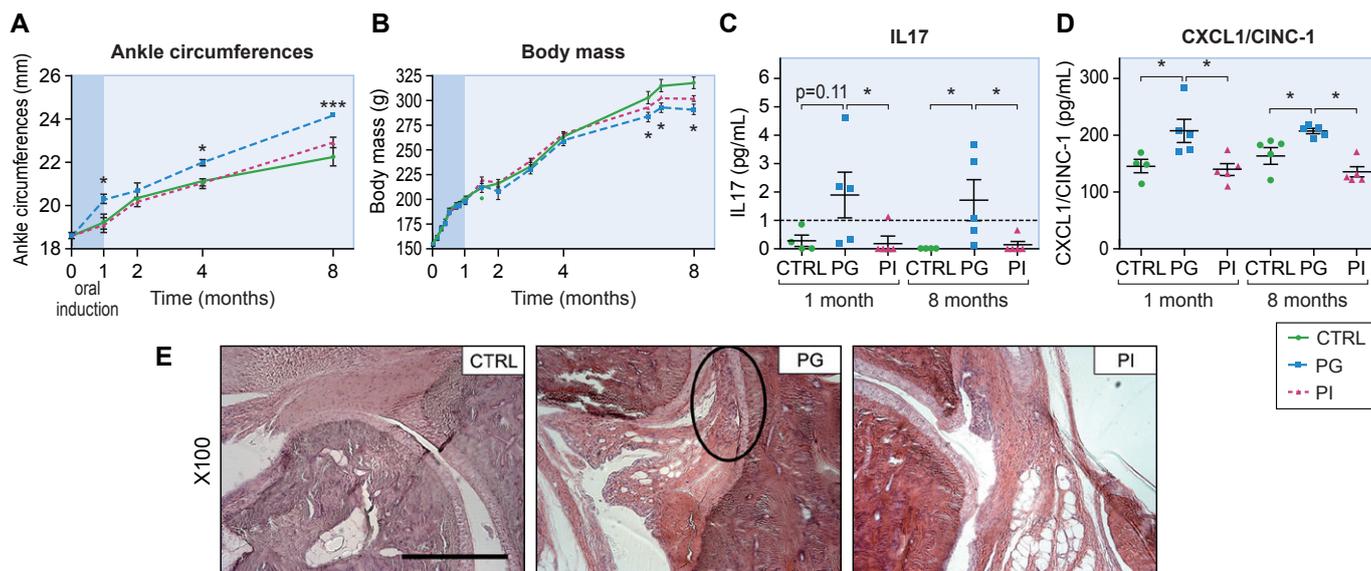
■ 結論

我々の長期試験では、*P. gingivalis* の経口曝露により誘発されたPDが、全身性炎症と骨びらんを伴う血清反応陽性関節炎を引き起こした。これは *P. gingivalis* の経口起端による関節炎誘発に関する最初の *in vivo* 実証である。

■ コメント

歯周病が原因で多くの疾患が発症し悪化することは、現在では広く知られているが、本研究は *P. gingivalis* が関節リウマチの発症および骨びらんに関連していることを *in vivo* で証明している。この結果より口腔内ケアが今後更に重要視されるべきであると考えられる。

東成病院整形外科 野中 藤吾



【図】ポルフィロモナス・ジンジバリスのみが関節炎へと続く前関節炎の特徴をすべて誘導した

(A) デジタルノギスを用いて測定された足関節周囲長はPG群においてのみ増加した。(B) 動物の体重を記録するとPG群において低体重が認められた。血清IL-17(C)とCXCL1/CINC-1(D)は1および8ヵ月時点でPG群が最も高かった。(E) PG群のみでH&E染色により足関節に炎症性浸潤を認めた(サークル)。スケールバー:500 μ m。統計: グループ効果: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$; 時間効果: # $p < 0.05$ 。AU, 任意単位; CCP-2, 環状シトルリン化タンパク質ペプチド2; CTRL, 対照群; CXCL1/CINC-1, CXCリガンド1/サイトカイン誘導好中球走化性因子-1; IL-17, インターロイキン17; PG, ポルフィロモナス・ジンジバリス曝露群; PI, *Prevotella intermedia* 曝露群; X100, 100倍率

Irisinは α Vインテグリン受容体を介し骨と脂肪に作用する

Irisin mediates effects on bone and fat via α V integrin receptors

Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, Zhou C, Chou J, Parkman VA, Novick SJ, Strutzenberg TS, Pascal BD, Le PT, Brooks DJ, Roche AM, Gerber KK, Mattheis L, Chen W, Tu H, Boussein ML, Griffin PR, Baron R, Rosen CJ, Bonewald LE, and Spiegelman BM

Cell 175 : 1756-1768, 2019

© Published by Elsevier Inc.

■背景・目的

Irisinは筋肉より分泌され、運動に伴い増加して身体活動に対する有益な効果をもたらす。これまでにIrisinの脂肪組織や脳、骨への作用が報告されている。しかし、Irisinに対する受容体は同定されておらず、その応答機構については解明されていない。本研究はIrisin受容体として α Vインテグリンを同定し、骨リモデリングを担う細胞に対するIrisinの作用機序を明らかにした。

■方法・結果

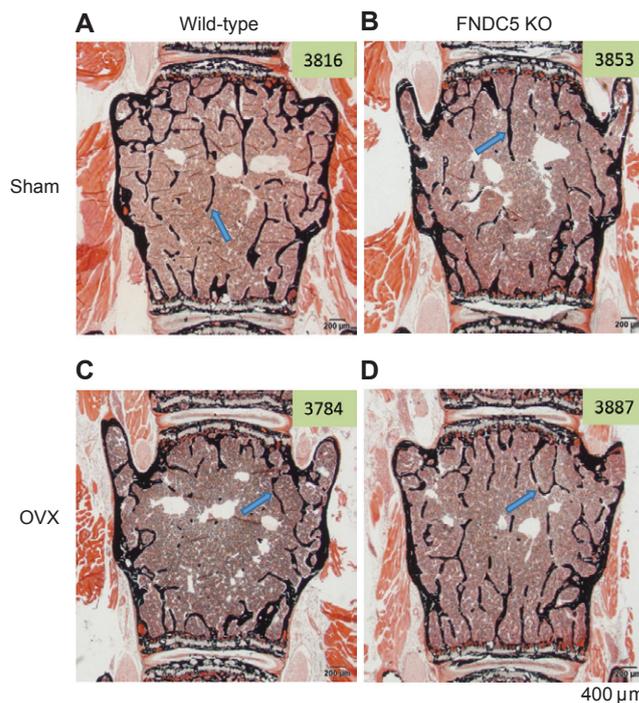
1. Irisinは*in vitro*および*in vivo*において骨細胞のアポトーシスを抑制し、骨細胞のスクレロスチン産生とRANKL発現を誘導した。

2. 5ヵ月齢Irisin前駆体FNDC5の遺伝子欠損(KO)雌マウスの大腿骨を解析した。野生型(WT)マウスと比較し、FNDC5 KOマウスのRANKL発現は低下したがOPG発現に差はなかった。骨形態計測の結果、FNDC5 KOマウスでは骨吸収が抑制されており、骨量は増加していた。

3. 卵巣摘出(OVX)を行うと、WTマウスでは骨でのRANKL発現の上昇により破骨細胞による骨吸収が増加し骨量が減少した。FNDC5欠損マウスではOVXによるRANKL発現の上昇は認められず、骨吸収は抑制され骨量は減少しなかった(図)。一方WTマウスとFNDC5欠損マウスで骨形成に変化はなかった。

4. OVXによる骨細胞性骨溶解や骨小腔の拡大は、WTマウスに比較しFNDC5欠損マウスでは減少した。以上の結果から、OVXによる骨量減少には内因性FNDC5(Irisin)による骨細胞性骨溶解と、骨細胞のRANKL発現誘導を介した破骨細胞による骨吸収が関与すると示唆された。

5. プロテオミクス解析によりIrisinに対する受容体候補を5つ同定し、特に β 1インテグリンに着目した。MLO-Y4骨細胞をIrisinで処理すると、 β 1インテグリンの下流シグナルであるFAK, AKT, CREB, Zyxinのリン酸化が観察され、Irisinは骨細胞のインテグリンシグナル経路を活性化することが示された。



【図】偽手術(Sham)と卵巣摘出(OVX)後のWTマウス(Wild-type)とFNDC5(Irisin)KOマウスの腰椎von Kossa染色像
矢印のように石灰化骨は黒く染色される。FNDC5 KOマウスはOVXによって誘発される骨量減少を示さなかった。

6. Irisinと大部分のインテグリン複合体は直接結合したが、特に β 1を含む複合体と α V/ β 5インテグリンに強く結合した。

7. α V/ β 5インテグリンの強制発現はIrisinによるFAK, CREBのリン酸化を亢進した。一方、 α V/ β 5インテグリン中和抗体はIrisinによるFAK, Zyxin, CREBのリン酸化を阻害し、スクレロスチン発現を抑制した。Irisinと骨細胞の α V/ β 5インテグリンの結合が、骨細胞のIrisinに対する応答に重要であることが判明した。

8. 水素-重水素交換質量分析から、Irisinのインテグリン結合領域としてRGDモチーフに類似した構造を同定した。

9. RGD阻害剤RGDSペプチド、 α Vインテグリン複合体阻害剤Echistatin, cyclo RGDyK, α V/ β 5選択的

阻害剤SB273005は、全てIrisinによるMLO-Y4骨細胞のFAK, Zyxin, CREBのリン酸化とスクレロスチン発現誘導を阻害した。また、マウスへのcyclo RGDyK, SB273005の投与は、Irisinによるスクレロスチン血中濃度の上昇を抑制した。

10. Irisinをマウスに投与すると熱産生遺伝子Ucp1発現が増加した。またcyclo RGDyK投与は、Irisinによる熱産生遺伝子誘導を阻害したことから、脂肪組織でも α Vインテグリン複合体がIrisinの受容体として働き、熱産生遺伝子を制御することが示唆された。

■結論

Irisinは標的細胞に発現する α Vインテグリンと結合することで、脂肪組織の熱産生や骨リモデリングの作用を発揮することが明らかとなった。Irisin受容体の同定により、今後運動と健康維持におけるIrisinの機能理解がさらに深まることが示唆された。

■コメント■

Irisinの骨への作用について、骨細胞の応答を中心に研究した論文である。生物物理学的手法によりIrisin受容体としての α V/ β 5インテグリンの同定や、相互作用する領域が特定されているが、筋肉、骨、ならびに脂肪に対するIrisinの生物学的作用や、その機序などが分子細胞レベル、ならびに*in vivo*レベルであまり深く解析されておらず、今後多くの課題を残す研究である。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

視床下部弓状核 *Kiss1* 陽性ニューロンのエストロゲンシグナルは末梢のエストロゲンの骨形成促進作用を抑制する

Estrogen signaling in arcuate *Kiss1* neurons suppresses a sex-dependent female circuit promoting dense strong bones

Herber CB, Krause WC, Wang L, Bayrer JR, Li A, Schmitz M, Fields A, Ford B, Zhang Z, Reid MS, Nomura DK, Nissenson RA, Correa SM, and Ingraham HA

Nature Communications 10 : 163, 2019

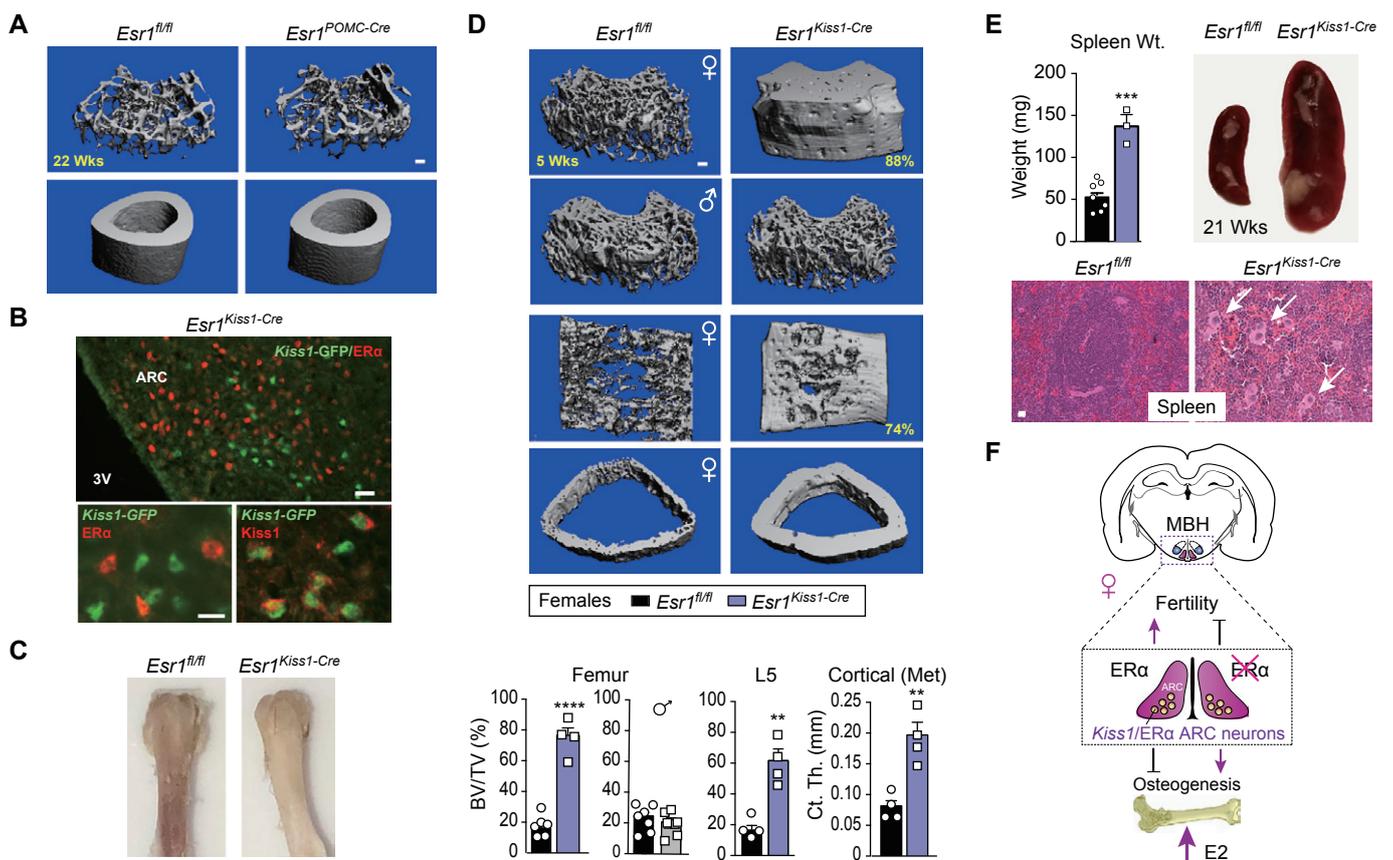
© The Author(s) 2019

背景・目的

エストロゲン (E2) は海綿骨の形成を促進する性ステロイドホルモンである。一方、脳特異的ERα欠損マウスの結果から、中枢においてはE2は骨代謝に対して抑制作用を示すことが報告されている。本研究では内側基底視床下部 (MBH) 弓状核 (ARC) の *kisspeptin* (*Kiss1*) 陽性ニューロンが発現するERαがマウスの骨格形成、ならびにエネルギー消費、食物摂取、および繁殖に及ぼす影響について検討した。

方法と結果

1. MBH特異的にERαを欠損する雌の *Esr1^{Nkx2-1Cre}* マウスは原子卵胞を欠き、不妊、子宮膨潤を示した。またエネルギーバランスの変化、筋肉重量の増加、暗所での活動低下、褐色脂肪熱発生量の減少が見られたが、体重、血中レプチン濃度に変化はなかった。以上の結果より、MBHでのE2シグナルは雌マウスにおいて摂食には影響せず負のエネルギー状態を作り上げることが明らかとなった。



【図】 *Kiss1* 陽性ニューロンのERαを欠失させると骨量が増加する

A: 22週齢雌の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{PomcCre}* マウス大腿骨の海綿骨と皮質骨のμCT像。 **B:** 雌のARCにおけるGFP (緑)、あるいは *KISS1* (赤) 発現に対する染色を行ったCre-GFP発現 *Kiss1* ニューロンにおけるERα (赤) の消失を示すイメージ像。 **C:** 6週齢雌の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{Kiss1-Cre}* マウス大腿骨の写真。 **D:** 5週齢雌と雄の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{Kiss1-Cre}* マウスの大腿骨遠心部、L5脊椎、ならびに骨幹端皮質骨の横断切片のμCT像。下図は雌と雄の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{Kiss1-Cre}* マウスの大腿骨遠心部とL5脊椎の% BV/TV および骨幹端皮質骨の厚みを示すグラフ。 **E:** 4~12週齢雌の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{Kiss1-Cre}* マウスの脾臓重量、ならびに21週齢雌の *Esr1^{fl/fl}* と *Esr1^{Kiss1-Cre}* マウスの脾臓写真および組織像。白矢印は巨核球を示す。 **F:** *ARC^{Kiss1}* ニューロンでの中枢性エストロゲンシグナルの繁殖に対する正の作用と、骨に対する負の作用を示す模式図。

Keywords 視床下部弓状核, *Kiss1* 陽性ニューロン, ERα, 卵巣摘出, 骨形成

[本文目次](#)

2. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスでは、コントロールマウスと比べて、骨密度 (BMD) が著明に増加し、大腿骨海面骨は500%以上に、そして皮質骨も増加していた。しかし雄ではこのような変化を認めなかった。

3. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスでは OVX5 週後でも、コントロールマウスの様には骨量は減少せず、血中 E2 など様々な性ホルモン濃度も低下していなかった。

4. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスの機械的骨強度はコントロールマウスよりも高く、高い BMD は加齢後 (54 ~ 74 週齢) も維持された。

5. 若年の雌 $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスでは骨形成率と骨芽細胞活性の増加を認めたが、ミネラル沈着率と破骨細胞数には変化が見られなかった。

6. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスの骨では、骨芽細胞分化に関与する転写因子や遺伝子、*Sp7* (オステリクス)、*Wnt10b*、*Bglap* (オステオカルシン)、*Sost*、また種々の破骨細胞マーカー、ならびに4.5週では *Runx2* の発現が増加していた。しかし軟骨分化、あるいは交感神経緊張関連マーカーに変化はなかった。一方、インターフェロンシグナル関連マーカー、*Oas2*、*Oas3*、*Itgal1*、*Gbp6*、*Gbp4* と軟骨マーカー *Cola2* は上昇していた。

7. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスの骨量増加が脳での $ER\alpha$ シグナル欠失によることを確認するために、アデノウイルス AAV2-Cre を直接 ARC に打ち込み $ER\alpha$ を欠失させた雌マウス ($ER\alpha^{KO/ARC}$) においても $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスと同様に摂食、血中 E2 およびレプチン濃度、子宮重量には変化が無く、骨量増加を認めた。

8. OVX を行った 38 週齢の雌の $ER\alpha^{KO/ARC}$ は、コントロールマウスに比べて、50% の骨量増加を示した。

9. 雌の $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスの骨量増加に関連して ARC で起こる分子レベルの変化について検討したところ、ドーパミントランスポーター *Slc6a3* (*DAT*)、シナプス小胞糖タンパク *Sv2c*、転写因子 *Nr4a2* およびプロラクチン受容体 *Prlr* の発現低下を認めた。また別の遺伝子として *Kiss1*、*Pdyn*、*Tac2* が同定され、グルタミン酸トランスポーター *Slc17a6* と組み合わせて KNDy (*Kisspeptin*, *Neurokinin B*, *Dynorphin*) ARC ニューロンと命名した。

10. Kiss1 ニューロンの $ER\alpha$ を欠失させた雌の $Esr1^{Kiss1-Cre}$ マウスは年齢に関係なく肉眼的にも組織形態学的にも明らかな海面骨および皮質骨の増加を示した (図)。この骨量増加の程度は $Esr1^{Nkx2-1Cre}$ マウスの骨量増加よりも大きかった。

11. 極端な骨量増加による骨髄の狭小化と一致して、 $Esr1^{Kiss1-Cre}$ マウスでは髄外造血増加による脾腫を認めた (図)。

■ 結論

本研究により、脳と骨の間には密接なシグナルが存在し、雌では中枢性のエストロゲンは末梢のエストロゲンと共同で骨恒常性維持の調節に関与しており、中枢神経性の骨恒常性調節の破綻は骨形成につながる事が明らかとなった。

■ コメント

マウスにおいて中枢と末梢でのエストロゲンが骨に対して阻害と促進という相反する作用を示すことを報告したきわめて興味深い研究である。しかし薬物治療を考える際に、中枢のエストロゲンシグナルだけを選択的に阻害して骨量増加を図ることはドラッグデリバリーの点からも困難であり、本研究で得られた知見の臨床的意義、有用性は不明である。またヒトでもマウスのように中枢と末梢のエストロゲンが骨に対して相反する作用を示すという報告は見当たらない。

大阪大学歯学研究科生化学教室 米田 俊之

プロスタグランジンE₂は知覚神経による骨恒常性の制御に関与する

Prostaglandin E₂ mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis

Chen H, Hu B, Lv X, Zhu S, Zhen G, Wan M, Jain A, Gao B, Chai Y, Yang M, Wang X, Deng R, Wang L, Cao Y, Ni S, Liu S, Yuan W, Chen H, Dong X, Guan Y, Yang H, and Cao X

Nature Communications 10 : 181, 2019

© The Author(s) 2019

■背景・目的

骨には知覚神経、ならびに交感神経が多く終末する。交感神経の活性化は骨吸収を促進するが、知覚神経が骨恒常性に与える影響は不明である。プロスタグランジンE₂ (PGE₂) は知覚神経終末の侵害受容器を介して疼痛を誘発し、PGE₂ 産生の律速酵素シクロオキシゲナーゼ2 (COX2) 阻害薬は鎮痛剤として頻用されているが、その常用は骨密度を低下させる。

PGE₂ 分解酵素、15-ヒドロプロスタグランジン脱水素酵素の変異マウスでは血中のPGE₂ 濃度が増加し、骨新生が促進されるが、骨芽細胞特異的にPGE₂ 受容体 (EP4) を欠失させても骨形成に影響を与えないことから、PGE₂ は骨芽細胞を介さずに骨形成を制御する作用があると推測されてきた。本研究では知覚神経を介したPGE₂ による骨形成の制御について検討した。

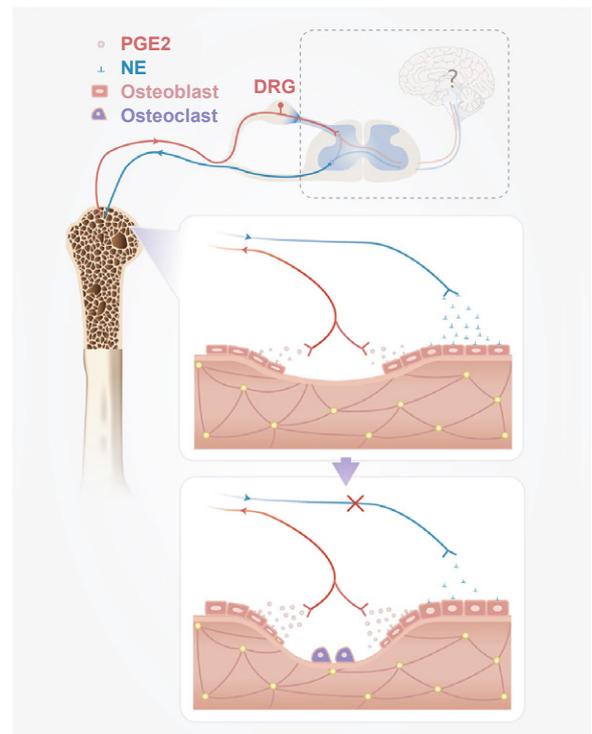
■方法と結果

1. 知覚神経特異的に神経成長因子 (NGF) 受容体である TrkA を欠失させたマウス (*TrkA_{Avil}^{-/-}*), あるいは知覚神経特異的にジフテリア毒素受容体を発現させ (*iDTR_{Avil}^{+/-}*) ジフテリア毒素を投与したマウスでは、骨髄内のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 陽性知覚神経軸索が減少する。本実験ではこのマウスを除神経モデルマウスとして以降の検討に使用した。

2. 除神経マウスは骨芽細胞数が減少し、大腿骨、椎骨の骨量も減少した。いずれのマウスにおいても破骨細胞数に変化は無く、知覚神経活性が骨芽細胞の分化を制御することが明らかになった。

3. OVX, あるいは加齢マウスは全身の骨量が低下する。これらのマウス骨髄の蛍光免疫染色を行うと、OVXマウスは知覚神経軸索上のEP4発現の割合に変化は無かったが、知覚神経軸索の減少を示した。一方加齢マウスでは知覚神経軸索の量的変化は見られなかったがEP4発現の割合が減少していた。いずれのマウスにおいてもEP4の絶対量の減少によるPGE₂ シグナルの低下が誘導された。

4. 骨量が低下している *TrkA_{Avil}^{-/-}*, *iDTR_{Avil}^{+/-}* マウス,



【図】骨芽細胞が産生するPGE₂は知覚神経上(赤色)のEP4を介し、交感神経からのノルエピネフリン(NE)産生を制御し骨恒常性を維持している。骨リモデリング環境では、骨芽細胞からのPGE₂産生が増加し交感神経緊張が緩められて、ノルエピネフリン産生が抑制され、骨芽細胞分化および骨形成が促進される。

ならびにOVXマウス、加齢マウスのいずれにおいても、骨表面の骨芽細胞でのCOX2発現と血中PGE₂濃度が増加していた。これらの結果は、知覚神経からのシグナル入力欠失は、代償的に骨芽細胞でのCOX2発現の上昇を介してPGE₂を増加させ、骨恒常性維持に働くと考えられた。

5. 知覚神経特異的にEP4を欠失させたマウス(*EP4_{Avil}^{-/-}*)では骨芽細胞数は減少し、全身的な骨量減少、血中PGE₂濃度増加および骨芽細胞でのCOX2発現増加を示した。

6. PGE₂投与は正常マウスの石灰化速度、骨形成速度を亢進したが、*EP4_{Avil}^{-/-}*マウスでは石灰化速度、骨形成速度に影響を与えず、知覚神経に対するPGE₂シグナ

ルの欠失は骨形成を抑制することが明らかになった。

7. 骨芽細胞特異的にCOX2を欠失させたマウス ($COX2_{oc}^{-/-}$)は、血清中のPGE₂濃度は変化しなかったが、骨髄内PGE₂濃度、骨表面の骨芽細胞数および骨量はいずれも減少した。

8. 骨細胞特異的にCOX2を欠失させたマウスは骨量の減少を示さなかった。

9. PGE₂は正常マウスの知覚神経細胞体である脊髄後根神経節 (DRG) の興奮を誘導したが $EP4_{Avil}^{-/-}$ マウスのDRGではPGE₂による興奮誘導は見られなかった。

10. $EP4_{Avil}^{-/-}$ マウスの海馬はDRGと同様にPGE₂によるCREBのリン酸化を指標とした神経興奮が低下していた。海馬でのCREBシグナル活性化は交感神経緊張を抑制することから、 $EP4_{Avil}^{-/-}$ 、 $COX2_{oc}^{-/-}$ マウスでは恒常的に交感神経活性化が誘導されていることが示唆された。

11. $EP4_{Avil}^{-/-}$ 、 $COX2_{oc}^{-/-}$ マウスでは交感神経活性の上昇によって血中ノルエピネフリンが上昇し、骨芽細胞数および骨芽細胞増殖能が減少していた。またノルエピネフリン受容体であるβ2アドレナリン受容体の拮抗薬であるプロプラノロールは $EP4_{Avil}^{-/-}$ マウスの骨量を回復させた。

12. 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの低分子阻害薬であるSW033291は血中PGE₂濃度を上昇させ、正常マウスの骨欠損に対して骨新生を促進するが、 $EP4_{Avil}^{-/-}$ マウスの骨欠損に対しては効果を示さなかった。

■結論

骨恒常性維持に知覚神経を介した交感神経系の活性が関与することを示した研究である。知覚神経からの持続的なインプットが消失すると、交感神経からのアドレナリンシグナルによって骨吸収が促進されるが、骨芽細胞は骨恒常性を維持するためCOX2発現増強を介してPGE₂による知覚神経興奮を誘導し、骨恒常性を回復しようとすることが明らかになった。

■コメント■

知覚神経と骨リモデリングとの関係という新しい視点からの研究であるが、実験データの解釈が難解であり、全体像が把握しにくい。今後の課題として、交感神経系のノルエピネフリンの役割だけでなく、知覚神経自体が産生する神経伝達物質によるフィードバック経路が骨恒常性に与える影響についても検討を加えることが望まれる。

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

宇宙航空研究開発機構(JAXA)の探査機“はやぶさ2”が、地球から2.4億キロ離れた小惑星リュウグウへの再着陸に成功し、46億年前の状態を保っている砂や石を採取したというニュースが報道された。リュウグウは地球と火星の軌道付近を回る直径約900mの小惑星で、今回採取された砂や石に含まれる有機物と、地球の生命を形作る有機物とに類似点があれば生命の起源が地球外にもある可能性が高まる。分析の結果がどう出るにせよ、日本の宇宙開発技術の優秀さと、人々の科学的好奇心をくすぐるに十分な胸躍る明るい話題である。

この発表の陰に隠れて大きな話題にはなっていないが、今年(2019年)は1969年7月20日にApollo11号が月面に着陸に成功し、人類が初めて地球以外の惑星を歩いてからちょうど50年目にあたる記念すべき年である。この偉業を成し遂げたのは、ニール・アームストロング、バズ・オールドリンおよびマイケル・コリンズの3人の宇宙飛行士である(図)。最初に月面に降り立ったニール・アームストロング船長は、その第一声として、“That's one small step for man, one giant leap for mankind. (一人の男にとっては小さな一歩だが、人類にとっては巨大な飛躍だ)”という名言を残している。アームストロング氏は非常に寡黙で、私生活や感情をほとんど語らない人物であったそうで、日本でも上映されSFヒューマンドラマ映画「ファースト・マン」でその人柄と月面着陸成功までの苦悩が描かれている。

Apollo11号の偉業は、1961年4月にロシアのユーリイ・ガガーリンが初めて宇宙飛行に成功してから10年もたたないうちに成し遂げられたものであり、Apollo11号の後、4年間に合計6度のApollo計画による月面着陸が成功している。ところがその後NASAはスペースシャトルや国際宇宙ステーションを使った宇宙飛行に焦点を絞ったため1972年12月のApollo17号を最後に月へのミッションは消失した。しかし2018年になって、中国が無人探査機「嫦娥4号(じょうが4号)」を世界で初めて月の裏側に着陸させることに成功するというアメリカを追い抜く偉業を成し遂げた。「嫦娥4号」は単に月の石などのサンプルを持ち帰るだけでなく、今後月面への有人飛行、さらに恒久的な月面基地の建設さえも見据えており、STEM(サイエンス、テクノロジー、エンジニアリング、数学)におけるアメリカの優位性を大きく脅かす存在である。NASAの元宇宙飛行士で極めて愛国的なマーク・ケリー氏は、月の裏側への着陸は紛れもなく中国の科学的な成果であり、政治のレベルを超えて宇宙開発を進める必要があることをアメリカに思い出させてく



図. ニール・アームストロング、マイケル・コリンズ、バズ・オールドリン

れたばかりではなく、アメリカが世界に置いてきぼりにされつつあることを知らしめた、と懸念をあらわにしている。嫦娥計画は月面に有人基地を建設するための一環としてLunar Palace Programで人間が月面で長期間暮らす方法を研究している。アメリカ海軍大学のジョアン・ジョンソン・フリーズ氏は「月から届く次の音声は中国語になる確率が高い」と語っている。中国が月にこだわる理由の一つとして、太陽系の遠くにある惑星の探査を試みる場合に探査機は月から打ち上げる方が地球から打ち上げるよりもエネルギーを大幅に節約できることがある。こういった中国の月ミッションにおける攻勢に対してトランプ大統領は2017年12月にWhite House Space Policy Directive 1計画にサインし、NASAの予算に16億ドルの追加を認め、これまでのスペースシャトルによる地球低軌道でのミッションを超えて月面での長期探索とその資源利用を率先して進め、その先には火星や他の惑星へのミッションにも取り組むと述べている。さらにトランプ大統領は中国を意識してか、アメリカは50年前に既に月に着陸しており、今回の月へのミッションはあくまで火星着陸を念頭においたのもであると主張している。現在アメリカが中国のファーウェイに対して強い攻撃を仕掛けていることや、中国に経済的圧力をかけていることなどもこの宇宙での競争と決して無縁ではなく、これからの宇宙でのヘゲモニー獲得をめぐる米中の争いはますます激化していくと予想される。“2001年宇宙の旅”の映画を見た時にはその宇宙の映像の美しさとバックに流れるリチャルト・シュトラウス「ツァラトゥストラはかく語りき」の音楽に感激したが、せめて宇宙においては米中の争いのない人類一丸となったミッションを見たいと願うのは贅沢であろうか。

大阪大学大学院歯学研究生化学教室 米田 俊之

Bone & Joint Research Update No.69 : PDF magazine
2019 年 8 月 23 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-bjru011

[本文目次](#)