

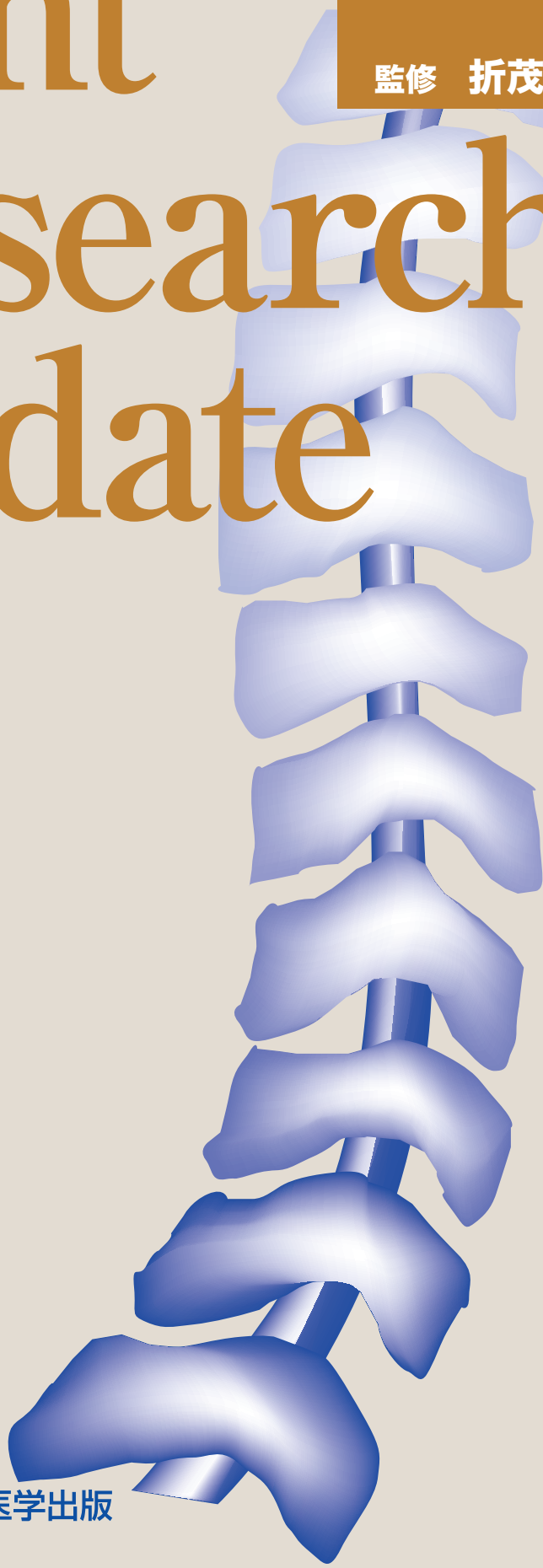
序 文

本文目次

Bone & Joint Research Update

No. 70
December
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

医療法人社団米宏会小野病院 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 (2019年4月～7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。

- 記載された薬剤の使用にあたっては添付文書をご参照ください。
- 本資材は医療関係者からの求めに応じて提供するものであり、企業が積極的に提供する資材ではありません。

骨・ミネラル代謝領域において、新規の薬剤や検査法の臨床応用への展開が最近順に進んできています。骨粗鬆症においては、骨形成促進剤開発の急速な進展は骨吸収抑制剤が主流であった薬物療法に大きな変化をもたらしています。骨粗鬆症の長期的な薬物治療戦略における併用・逐次療法、そして様々な病態、並存疾患、ニーズを考慮に入れた個別化治療を進めていく必要性を痛感しています。また骨質評価法においても、構造特性や骨マトリックス関連マーカーなど材質特性評価法の開発も進み、日常診療における骨質評価が可能となってきました。一方、骨粗鬆症以外の骨・ミネラル代謝疾患においても、ビタミンD充足度指標としての25水酸化ビタミンD[25(OH)D]に続いてFGF23の測定が承認されたこと、薬剤においても抗FGF23抗体の承認などにより、くる病・骨軟化症をはじめとする代謝性骨疾患の診断、治療が大きく進むことが期待されます。またホルモン欠乏性疾患のなかで唯一ホルモン補充療法ができていない副甲状腺機能低下症に対して、PTH補充療法の承認に向けた検討も進んできています。以上、最新の基礎研究に関する情報発信とともに、日常診療に直接役立つ論文選択・紹介を心がけていくことの重要性を再認識しています。

前置きが長くなりましたが、本号では臨床的論文17編、基礎的論文13編を取り上げました。上述しましたFGF23、HR-pQCT法や骨マトリックス関連マーカーなどの構造と材質特性両面の骨質評価法、PTH補充療法、抗FGF23抗体、抗スクレロシン抗体に関連した論文をとりあげています。また骨・ミネラル代謝調節に司令塔的役割を担っていることが注目されている骨細胞に焦点を当てた論文や、骨粗鬆症とサルコペニアの両方の治療に焦点を当てた論文が複数とり上げられたため、今号では「骨細胞」、そして「骨と筋」の2つの分類を新たに設けました。

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

2019年12月

I. 臨床的研究

A. 病因・病態

- メンデル無作為化解析により，血清中のスクレロスチンレベルが骨密度および骨折に与える因果的影響が示された ————— 1
- 常染色体優性高骨塩量症候群の新規原因遺伝子：LRP6 ————— 2
- 副甲状腺ホルモンはステージ3～4の慢性腎臓病患者の骨折，血管イベント，死亡を独立して予測する ————— 4
- ロコモティブシンドローム，サルコペニア，フレイルの有病率と併存率：ROAD study 第3回調査の報告 ————— 5

B. 診断

- どの部位の骨密度測定が日常診療において治療関連の骨折予防効果を予測する最もよい指標なのか？ レジストリーコホート研究 ————— 7
- 骨衝撃微小圧痕法と臨床的骨折リスク因子の関連性 ————— 8
- 閉経後女性における尿中ペントシジンと骨粗鬆症性骨折との関連性 ——— 9
- 骨折リエゾンサービス利用中に非椎体骨折を直前に生じた閉経後女性における，HR-pQCTで測定した橈骨遠位部および脛骨遠位部の骨質と既存椎体骨折との関連 ————— 11
- 高齢女性の大腿骨近位部骨折リスクと骨代謝マーカー（Cardiovascular Health Study） ————— 13

C. 治療

- 副甲状腺機能低下症に対するPTH治療：有効性と安全性に関する8年間の前向き調査 ————— 14
- 小児X染色体優性低リン血症性くる病に対する従来療法とプロスマブの効果 — 第Ⅲ相無作為化オープンラベル実薬対照試験 ————— 16
- 糖尿病予備軍に対する高用量ビタミンD₃補充は2型糖尿病発症リスクを低下させない ————— 18

D. リウマチの臨床

- 関節リウマチ患者におけるフレイルと骨粗鬆症性骨折のリスク：Ontario Best Practices Research Initiativeからのデータ ————— 19
- 従来型合成抗リウマチ薬で治療された関節リウマチ患者の関節構造破壊に対する抗RANKL抗体デノスマブの効果（DESIRABLE試験）：無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 ————— 20
- 寛解または低疾患活動性の関節リウマチ患者における生物学製剤および分子標的合成DMARDの中止成功に関連する予測因子：体系的な文献レビュー ————— 21
- 関節リウマチにおける持続的寛解の経年傾向，スウェーデンの全国研究 ——— 23
- 関節リウマチ診断後の膝および股関節人工関節置換術の生涯リスク：英国の13,961例の患者コホートからの知見 ————— 24

Ⅱ. 基礎的研究

A. 骨芽細胞と骨・軟骨形成，骨基質蛋白

- 骨芽細胞に発現しているPanx3は出生後の骨リモデリングに必須ではない —— 25
- 力学的刺激感受性Piezo1チャネルは骨形成のために必要である —— 27
- ミトコンドリア呼吸の抑制は成長板軟骨の低酸素耐性獲得に重要である —— 29
- 抗スクレロシン抗体は重症骨形成不全症モデルマウス：oim/oimにおいて長管骨の骨折を抑制する —— 31
- WNT3Aは卵巣摘除マウスの歯槽骨修復遅延を改善する —— 33

B. 骨細胞

- カテプシンK欠損骨細胞は授乳によって誘導される骨量減少と副甲状腺ホルモンの抑制を阻害する —— 34
- EphrinB2欠損骨細胞におけるオートファジーの増加は二次石灰化の上昇と骨脆弱化に関連する —— 36

C. ホルモンとサイトカイン

- 細胞外リンによるリガンド未結合FGF受容体の活性化はO型糖鎖付加によりFGF23の分解を防ぐ —— 38

D. 炎症・免疫・癌と骨

- 異なる滑膜線維芽細胞サブセットが関節炎における炎症と骨破壊を制御する —— 39
- 慢性的な心理社会的ストレスは、 β アドレナリン受容体シグナルを介して骨折治癒過程における免疫応答と内軟骨性骨化を抑制する —— 40
- FOXF2は乳がん細胞を骨転移細胞へと転換させる —— 42

E. 骨と筋

- RANKL阻害は筋力とインスリン感受性を改善し、骨量を回復する —— 44
- 薬剤によるRAGE阻害は短期的には中高齢期マウスの骨と筋に異なる影響を及ぼす —— 46

● U.S.A. Hotline GAFAと医療 —— 47

メンデル無作為化解析により、血清中のスクレロスチンレベルが骨密度および骨折に与える因果的影響が示された

Mendelian randomization analysis reveals a causal influence of circulating sclerostin levels on bone mineral density and fractures

Zheng J, Maerz W, Gergei I, Kleber M, Drechsler C, Wanner C, Brandenburg V, Reppe S, Gautvik KM, Medina-Gomez C, Shevroja E, Gilly A, Park Y-C, Dedoussis G, Zeggini E, Lorentzon M, Henning P, Lerner UH, Nilsson KH, Movérare-Skrtic S, Baird D, Elsworth B, Falk L, Groom A, Capellini TD, Grundberg E, Nethander M, Ohlsson C, Davey Smith G, and Tobias JH

Journal of Bone and Mineral Research 34 : 1824-1836, 2019

© 2019 The Authors.

■背景

スクレロスチンは骨細胞によって産生され、メカニカルストレスに対する局所的な骨の応答において重要な役割を果たし、骨形成を抑制する。抗スクレロスチン抗体であるロモソズマブは、骨密度を上昇させ、骨折リスクを低減させることが示されており、スクレロスチンは骨粗鬆症の薬物治療において重要な標的分子となっている。

体循環におけるスクレロスチンの作用についてはいまだ明らかではないが、血清中のスクレロスチンレベルの変動が、骨における局所的なスクレロスチンレベルの変動を介して骨そのものに影響を与える可能性がある。本研究ではメンデル無作為化(MR)解析により、血清中のスクレロスチンレベルと、骨密度および骨折との間の因果関係について調べた。

■方法

欧州人の4つのコホートにおいて血清中のスクレロスチンレベルを測定し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)のメタアナリシスを行った(n=10,584)。GEFOSコホートから大腿骨頸部および腰椎の骨密度(n=32,961)のGWASを、UK Biobankから踵骨の推定骨密度(超音波法)(n=426,824)と自己報告による骨折リスク(n=426,795)のGWASを得た。

スクレロスチンに関連する一塩基多型(SNP)を同定し、これを操作変数として2標本のMR解析を行った。

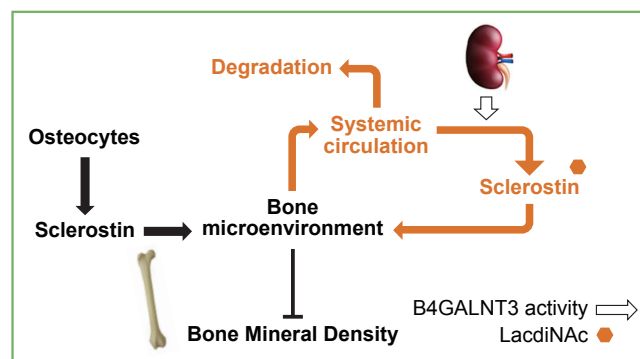
■結果

*B4GLANT3*と*GALNT1*の2つの遺伝子が有意に血清中のスクレロスチンレベルと関連していた。*B4GLANT3*のトップヒットSNPであるrs215226($\beta=0.20$, $p=4.6\times10^{-49}$)は踵骨の推定骨密度との関連が過去に報告されている。*GALNT1*のトップヒットSNPはrs7241221($\beta=0.11$, $p=4.4\times10^{-11}$)であった。

この2つのSNPを操作変数としてMR解析を行ったところ、血清中のスクレロスチンレベルの上昇により、大腿骨頸部の骨密度が低下し($\beta=-0.12$, 95%信頼区間[CI] $-0.20\sim-0.05$)、踵骨の推定骨密度が低下し($\beta=-0.12$, 95% CI $-0.14\sim-0.10$)、骨折リスクが増加する($\beta=0.11$, 95% CI $0.01\sim0.21$)という因果関係が示された。

■考察

*B4GLANT3*は主に腎臓で発現し、標的の糖タンパク質の



【図】スクレロスチンの循環経路の推測図

スクレロスチンは骨細胞により合成され、骨の微小環境内に存在すると同時に、全身に循環している。腎臓を含むいくつかの骨外組織によっても産生されている。スクレロスチンの骨への作用の大部分は骨で生成されたスクレロスチンが担うが、スクレロスチンの末端にLacdiNAcを付加することでスクレロスチンの分解を防ぐと考えられる*B4GLANT3*の活性の変化など、血清中のスクレロスチンレベルに影響を与える要素も、間接的にスクレロスチンの骨への作用に関与していると言える。

末端にLacdiNAc二糖を付加するN-アセチルガラクトサミン転移酵素である。スクレロスチンは糖タンパク質であり、そのmRNAは*B4GLANT3*同様、骨外組織では腎臓で主に発現している。スクレロスチンが*B4GLANT3*の標的となり、末端にLacdiNAcを付加されることで、体循環における分解および排出を免れているという推測が成り立つ(図)。

*GALNT1*は、O-結合型グリコシル化を行う酵素であり、*B4GLANT3*と同様にスクレロスチンの排出を減少させることによりスクレロスチンレベルに影響を与えている可能性がある。

■結論

血清中のスクレロスチンレベルの上昇により、骨密度が低下し、骨折リスクが増加するという因果関係が示された。*B4GLANT3*と*GALNT1*の2つの遺伝子がコードするグリコシル化酵素を標的として、血清中のスクレロスチンレベルを減少させることが、骨粗鬆症治療の新たな戦略となりうる。

■コメント

これまで血清中のスクレロスチンレベルと骨密度の間には正の相関が報告されているが、MR解析により、スクレロスチンレベルの上昇そのものは骨密度の低下と骨折リスクの増加の原因となることが示されたことは意義深い。骨粗鬆症治療におけるゲノム創薬の端緒となることが期待される。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学 小峰 彩也香

常染色体優性高骨塩量症候群の新規原因遺伝子：LRP6

New explanation for autosomal dominant high bone mass: Mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6

Whyte MP, McAlister WH, Zhang F, Bijanki VN, Nenninger A, Gottesman GS, Lin EL, Huskey M, Duan S, Dahir K, and Mumm S

Bone 127 : 228-243, 2019

© 2019 Published by Elsevier Inc.

背景

低脂質リポタンパク受容体5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5: LRP5) は細胞膜上の受容体である。LRP5は骨芽細胞表面においてFrizzled受容体と協同して、Wntファミリーのリガンドと結合し、Wnt/ β -cateninシグナルを細胞内で亢進させることで骨形成を促進させる。これまでにLRP5遺伝子の11種類の機能獲得型ミスセンス変異ヘテロ結合体により、LRP5の阻害型リガンドであるスクレロスチンやDKK1のLRP5第1- β プロペラ部位への結合が阻害され希少疾患である常染色体優性高骨塩量症候群 (autosomal dominant high bone mass: AD-HBM) が惹起されることが知られている。一方でLRP6もLRP5と同様にFrizzled受容体と協同し骨芽細胞に対して類似の作用を働く共受容体であるが、LRP6の機能獲得による影響などは知られていない。

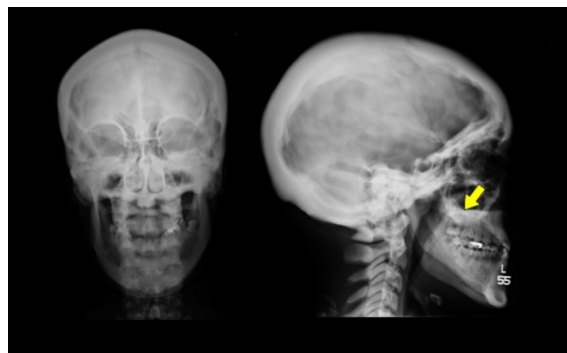
方法

LRP5変異によるHBMの臨床症状や検査所見を呈するもののLRP5遺伝子には異常がなく、LRP6の第1- β プロペラ部位にミスセンス変異のヘテロ結合を有する米国の2家系に関して複数世代にわたり検討を行った。

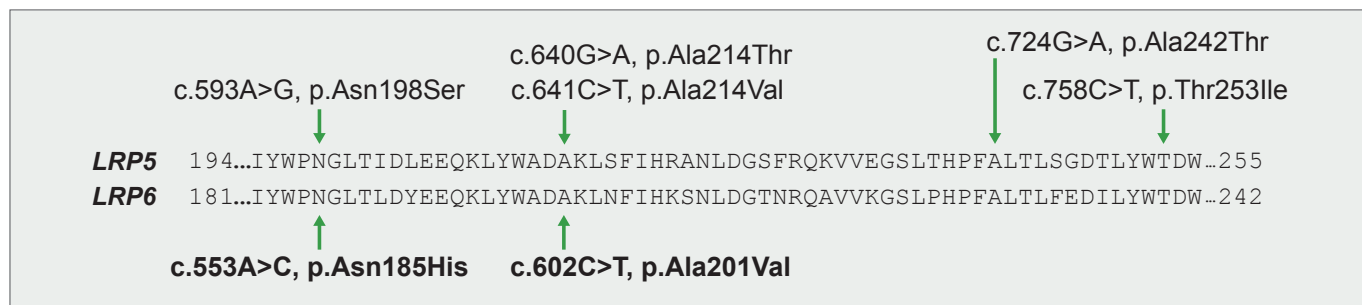
結果

家系1で認めた変異LRP6 c.602C > T, p.A201VはLRP5変異によりHBMを惹起するLRP5 c.641C > T, p.A214Vと相同関係にあり、家系2で認めた変異LRP6 c.553A > C, p.N185Hも変異後のアミノ酸は異なるもの

のHBMを惹起するLRP5 c.593A > C, p.N198Sと相同関係にあることが明らかとなった。またいずれの家系においてもLRP6遺伝子の変異を認める対象者に限り骨硬化や過剰骨化を認めた。本検討でLRP6-HBMを認めた7名においては、既知の著者らが診療している10名のLRP5-HBMで認められた「幅広の顎」、「口蓋の骨隆起」、「埋伏歯」、「骨折しにくさ」、「水に浮かない」といった臨床症状を有していた。いずれの遺伝子変異によるHBMにおいても、身長は北米の平均より高かった ($P < 0.005$)。また2つの原因遺伝子 (LRP6, LRP5) によるHBMの間では身長のzスコアに有意差を認めず ($P = 0.7606$)、骨X線画像の変化も全く同様であった。LRP6-HBM数名においては側切歯 (永久歯) の欠如が報告されている。これとは



【図2】 LRP6-HBM症例の頭蓋骨単純X線
家系1の発端者(19歳女性)の頭蓋骨X線。頭蓋骨が一様に著明に肥厚しており、また骨の濃度も高く板間の海綿骨領域が視認できない。口蓋の骨隆起が認められる(矢印)。



【図1】 HBM家系1,2におけるLRP6変異

上段: LRP5の配列と既知のLRP5-HBMを惹起する遺伝子変異。下段: LRP6の配列と今回新たに発見されたLRP6-HBMを惹起する遺伝子変異(太字)。

Keywords 高骨塩量症候群, LRP6, LRP5, 骨密度, 大理石骨病

[本文目次](#)

対照的に、著者らが診療している既知の16名の常染色体優性大理石骨病 (AD osteopetrosis : ADO, 別称 Albers-Schönberg 病) では身長 Z -スコアは北米の平均と変わらず ($P = 0.9401$), HBM 群 ($LRP6$, $LRP5$) より低かった ($P < 0.05$)。骨密度の Z -スコアで $LRP6$ -HBM と $LRP5$ -HBM を比較した際に、腰椎においては $LRP6$ -HBM が若干高値であったが ($+7.8$ vs $+6.5$, $P = 0.0403$), 全股関節では有意差を認めず ($+7.9$ vs $+7.7$, $P = 0.7905$), ADO を含めた3群でも有意差を認めなかった ($P > 0.05$)。また3つのグループ ($LRP6$ -HBM, $LRP5$ -HBM, ADO) で検討した際に $LRP6$ -HBM においてのみ腰椎骨密度が年齢に応じて増加することが明らかとなった ($R = +0.7183$, $P = 0.0448$) が、全股関節ではそのような変化を認めなかった ($P > 0.1$)。 $LRP6$ -HBM でのみ高解像度 pQCT が施行されたが、骨皮質-骨髄境界の不明瞭化や遠位前腕、遠位脛骨の体積 BMD の増加、および有限要素解析法による骨折耐性の増加が明らかとなった。

■結論

著者らは $LRP5$ の変異を認めないものの $LRP5$ -HBM と全く同様の骨や歯の臨床所見を呈する2家系において $LRP6$ の変異を同定した。 $LRP6$ -HBM は全般的に健康上の大きな問題がなく、 $LRP5$ / $LRP6$ を標的とした骨形成促進療法の開発が安全かつ有効であることを再確認できる結果であった。

■コメント

$LRP5$ と $LRP6$ の骨形成過程における相同性は以前から示されており、 $LRP5$ 遺伝子の機能喪失型変異による骨粗鬆症・偽性神経膠腫症候群、 $LRP5$ 遺伝子の機能獲得型変異による HBM が存在する時点で $LRP6$ の遺伝子変異による同症の存在も予想はされていたが、今回初めて $LRP6$ -HBM が報告された形となる。同症では一部の重症例では *Sclerostin* (*SOST*) 遺伝子の機能喪失型変異による硬結性骨硬化症と同様に骨肥厚での神経孔狭窄による脳神経障害が問題となるが、基本的には健康上の問題を呈さずに骨折耐性が高まるという利点だが、むしろ前面にでていることが興味深い。また変異を認めた箇所が、 $LRP5$ -HBM と相同となる *Sclerostin* との結合部位であることから、本邦で既に臨床使用が開始されている抗 *Sclerostin* 抗体 (ant-Scl) の骨形成効果が理論通り、 $LRP5$ のみでなく $LRP6$ との結合阻害によっても惹起されていることが間接的に証明されたと言える。

骨粗鬆症や続発性骨粗鬆症の創薬の観点からは、 $LRP5$ と $LRP6$ と *Sclerostin* との結合を同時に阻害する ant-Scl に対して、 $LRP5$ もしくは $LRP6$ の *Sclerostin* との結合部位を選択的に阻害することで、より安全性などを改善した治療薬の開発に繋げられるかなどが注目される。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 伊東 伸朗

副甲状腺ホルモンはステージ3～4の慢性腎臓病患者の骨折，血管イベント，死亡を独立して予測する

Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease

Geng S, Kuang Z, Peissig PL, Page D, Maursetter L, and Hansen KE

Osteoporosis International 30 : 2019-2025, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

背景

慢性腎臓病（CKD）は、約20%に上る高齢者が罹患しており、通常これらの患者では二次性副甲状腺機能亢進症（HPT）をとまなっている。しかし、透析導入前のCKD患者において、どの程度のHPTが骨折、血管イベント、死亡を予測できるのか、については明らかでない。

目的

ステージ3～4のCKD患者において、血清PTH基礎値とその後10年間の臨床骨折、血管イベント、死亡の発生確率との関連を評価した。

方法

Marshfield Clinic Health Systemの電子カルテ記録を用い、1985年から2013年に治療を受けた成人CKD患者のデータを分析した。副甲状腺ホルモン（PTH）は第2世代アッセイ法にて測定した。PTH、年齢、性別、喫煙、血管疾患、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、糸球体濾過量（GFR）、そして骨粗鬆症治療薬の使用を共変量に含めた。

結果

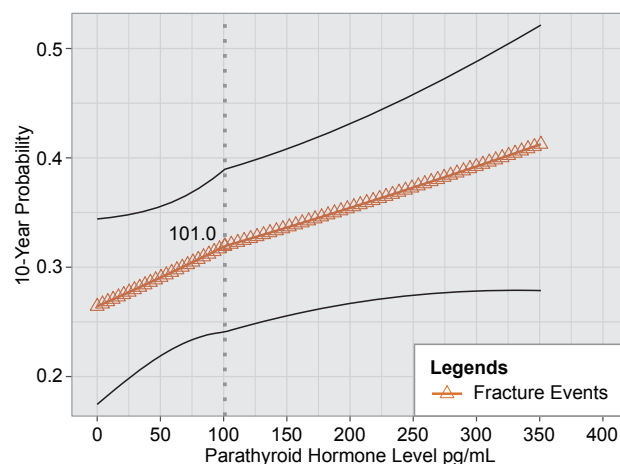
5,108人の平均年齢は 68 ± 17 歳、48%が男性で、平均観察期間 23 ± 10 年であった。このコホートにおける骨折、血管イベント、死亡は、それぞれ18%、71%、56%に発生した。単変量および多変量モデルにおいて、PTHは、骨折、血管イベント、死亡の独立した予測因子であった。骨折、血管イベント、死亡の発生確率は、PTH基礎値がそれぞれ0、69、58 pg/mLの時に最小値をとった（図）。

結論

ステージ3～4のCKDでは、PTHが骨折、血管イベント、死亡の独立した予測因子であった。この知見を確立するには、さらなる疫学研究が必要である。もしPTHの目標域が再現性をもって示されれば、ランダム化プラセボ対照比較試験によりHPT治療が骨折、血管イベント、死亡リスクの低減をもたらすことを証明する必要がある。

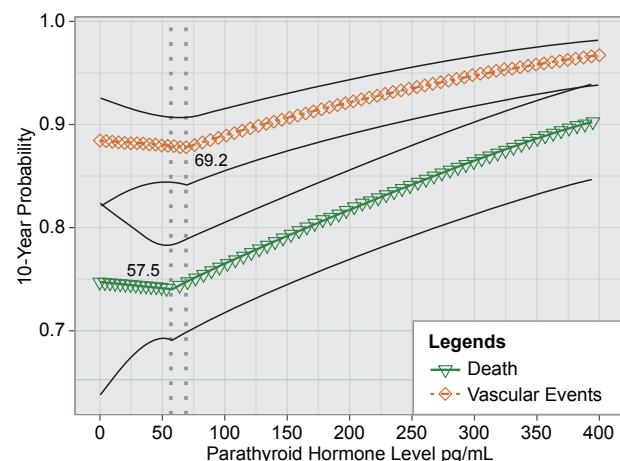
コメント

これまで、保存期腎不全において、上昇したPTHを下げるべきか、PTHの管理目標値をどのくらいにすべきか、という疑問には答えられなかった。本研究は、CKDステージ



【図】 PTH基礎値に基づいた10年間の骨折発生確率

PTH基礎値とその後10年間の臨床骨折発生確率を直線関係で図示した。PTH基礎値が101 pg/mLで小さな変曲点がみられたが、101 pg/mLより高い患者と低い患者と比較した場合も、骨折発生確率に対するグラフの傾きに有意な相違は認められなかった。一方、骨折の発生確率はPTH値の上昇に伴って確実に増加していた。



【図】 PTH基礎値に基づいた10年間の血管イベントと死亡の発生確率

血管イベントと死亡の発生確率は、それぞれPTH基礎値が69および58pg/mLにおいて最小であった。

3～4において腎機能その他の共変量で調整しても、intact PTHが上昇すれば臨床骨折リスクとなるばかりか、血管イベントや死亡の独立したリスクになることを示した。CKD患者に対してビタミンDを投与するとPTHは低下する一方、Caやリンの上昇、血管石灰化の進展が懸念される。したがって、現時点で治療介入の効果や治療法については依然不明であるが、今後明らかにしていく必要がある。

島根大学医学部臨床検査医学講座 矢野 彰三

ロコモティブシンドローム,サルコペニア,フレイルの有病率と併存率: ROAD study第3回調査の報告

Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study

Yoshimura N, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K, and Tanaka S

Journal of Bone and Mineral Metabolism 37 : 1058-1066, 2019

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

■目的

高齢者の運動器障害には複数の疾患が関与しており、それら相互の関連性を考慮した治療戦略が必要となるが、運動器障害の原因となるロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイルの相互作用に関する報告は少ない。

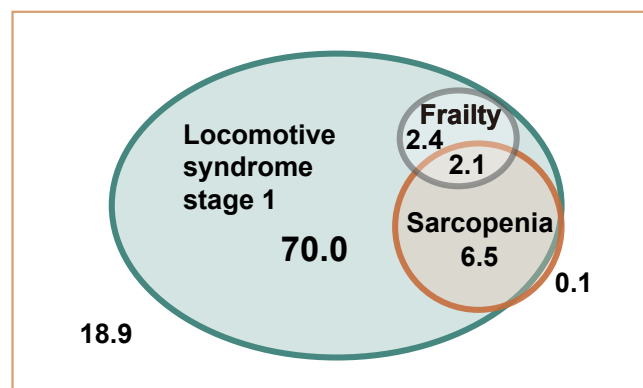
ROAD studyは骨関節疾患における環境や遺伝的な背景を調査する目的で2005～2007年に始まった前向き研究である。本研究では2012～2013年に行われたROAD study第3回調査の結果を用いて、ロコモティブシンドローム、サルコペニア、フレイルの有病率と併存率を調査した。

■対象と方法

ROAD study第3回調査は山岳部と沿岸部の住民1,575人に身体調査をおこない、1,336人で診断に必要な結果が得られ、その中でサルコペニアの診断に必要な60歳以上の963人(男性321人、女性642人)を抽出し調査対象とした。ロコモティブシンドロームの診断には、日本整形外科学会が提唱する診断基準を用いてstage 1と2に分類した。サルコペニアの診断には、the Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)が提唱する基準(年齢、骨格筋量、握力、歩行速度)を用いた。フレイルの診断には、Friedらが報告した5つの基準(意図しない体重減少、自覚的な疲労、身体活動の低下、筋力低下、歩行速度の低下)を用いた。前3者は厚生労働省の定める基本チェックリストの質問を使用し、後2者はAWGSの定める握力と歩行速度を基準とした。

■結果

ロコモティブシンドロームの年齢別(60～64歳、65～69歳、70～74歳、75～79歳、80歳以上)の有病率はそれぞれ、stage 1で62.7%、75.6%、80.9%、93.3%、93.2%、stage 2で10.3%、20.4%、22.5%、50.0%、69.5%であった。いずれも年齢の上昇とともに有病率が上昇($P<0.001$)しているが、性差はなかった。サルコペニアの年齢別(60～64歳、65～69歳、70～74歳、75～79歳、80歳以上)の有病率は、1.1%、1.0%、3.4%、7.9%、31.1%であった。フレイルの年齢別(60～64歳、65～69歳、70～74歳、



【図】ROAD study第3回調査における、ロコモティブシンドローム stage 1とサルコペニア、フレイルの併存率(%)を示したベン図。

75～79歳、80歳以上)の有病率は、0.0%、1.0%、1.9%、7.9%、12.1%であった。いずれもロコモティブシンドロームの有望率と同様に、年齢の上昇とともに有病率が上昇しているが、性差はなかった。

ロコモティブシンドローム stage 1では、サルコペニアの併存率は6.5%、フレイルの併存率は2.4%で、サルコペニアとフレイルを同時に併存したのは2.1%であった。ロコモティブシンドローム stage 1、サルコペニア、フレイルそれぞれ単独のみの発症は70.0%、0.1%、0%であった。またサルコペニア、フレイルのみの併存は0%で、残りの18.9%はいずれも発症していなかった(図)。ロコモティブシンドローム stage 2では、サルコペニアの併存率は5.0%、フレイルの併存率は2.2%で、サルコペニアとフレイルを同時に併存したのは2.0%であった。ロコモティブシンドローム stage 2、サルコペニア、フレイルそれぞれ単独のみの発症は24.9%、1.7%、0.2%であった。

■考察

本研究でサルコペニアと診断したものの98.8%、79.8%が、フレイルと診断したものの100%、93.0%が、ロコモティブシンドローム stage 1、2をそれぞれ併存していた。また、ロコモティブシンドローム stage 1、2それぞれの平均年齢は73.2歳、77.0歳であったが、サル

コペニアの平均年齢81.2歳やフレイルの平均年齢79.9歳よりも若い結果となった。これらの結果からロコモティブシンドロームを予防することがサルコペニアやフレイル，運動器障害の予防につながり，QOLの向上に寄与すると考えられる。

■コメント■

高齢化率がさらに増加する今後の日本において，身体機能の維持は喫緊の課題となっている。ROAD studyは国内における運動器疾患における貴重な大規模疫学調査であり，経年変化や治療介入の有無など，今後の報告が期待される。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 眞壁 健太

どの部位の骨密度測定が日常診療において治療関連の骨折予防効果を予測する最もよい指標なのか？ レジストリーコホート研究

Which is the preferred site for bone mineral density monitoring as an indicator of treatment-related anti-fracture effect in routine clinical practice? A registry-based cohort study

Leslie WD, Martineau P, Bryanton M, and Lix LM

Osteoporosis International 30 : 1445-1453, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

背景

骨粗鬆症の治療において、骨折予防効果を予測する指標として骨密度の測定が行われる。しかし、薬物治療中に骨密度測定を繰り返すことの意義については、議論の余地が残されている。また、骨密度測定の代表的箇所である腰椎と大腿骨において、骨密度のTスコアが解離することが臨床現場でしばしば認められる。今回筆者らは、日常臨床において腰椎と大腿骨のどちらの部位の骨密度測定が、実際の骨折リスクと関連があるのかを検討した。

方法

本検討では、カナダのマニトバ州の地域住民を対象とした骨密度のレジストリーを用いた。腰椎ないし大腿骨の骨密度の経年変化と、治療関連の骨折リスクの軽減との関連を比較検討した。対象は、6,093名の40歳以上の骨粗鬆症治療を開始した女性で、過去に2回以上のDXA法による骨密度測定を受けている者とした。骨粗鬆症治療薬としては、ビスホスホネート製剤が70%と大半を占めた。Cox回帰分析を用いて、腰椎、大腿骨近位部の骨密度の変化と、初回骨折までの時間との関連を検討した。

結果

平均12.1年の追跡期間の中で、246名の大腿骨近位部骨折、および301名の臨床椎体骨折を含む、995名の女性が主要骨粗鬆症性骨折を経験した。大腿骨近位部の骨密度が減少した群は、骨密度が変化しなかった群に比して、ハザード比1.46 (95%信頼区間: 1.25 ~ 1.70) と、主要骨粗鬆症性骨折が有意に多かった (表のsites separatelyの列)。一方、大腿骨近位部の骨密度が増加した群は、骨密度が変化しなかった群に比して、ハザード比0.71 (95%信頼区間: 0.61 ~ 0.83) と、主要骨粗鬆症性骨折が有意に少なかった (表)。腰椎の骨密度の変化で補正しても、結果は同様であった (表のsites simultaneouslyの列)。さらに、大腿骨近位部骨折および椎体骨折も、主要骨粗鬆症性骨折と同様に、大腿骨近位部の骨密度の変化と有意に関連していた (表)。しかし、腰椎の骨密度の変化では、特に大腿骨骨密度の変化で補正した場合には、同様の現象は認められなかった (表)。

【表】 大腿骨近位部および腰椎の骨密度の変化の骨折発症に対するハザード比

Site of fracture Site of BMD measurement	HR (95%CI), sites separately	HR (95%CI), sites simultaneously
Incident fracture: MOF		
Detectable decrease versus stable		
Total hip BMD	1.46 (1.25–1.70)	1.46 (1.24–1.73)
Lumbar spine BMD	1.35 (1.09–1.68)	1.07 (0.85–1.34)
Detectable increase versus stable		
Total hip BMD	0.71 (0.61–0.83)	0.69 (0.59–0.82)
Lumbar spine BMD	0.93 (0.81–1.06)	1.09 (0.95–1.26)
Total hip BMD, Wald (P value)	60.6 (P<0.001)	51.9 (P<0.001)
Lumbar spine BMD, Wald (P value)	10.9 (P 0.004)	1.7 (P 0.428)
Incident fracture: hip		
Detectable decrease versus stable		
Total hip BMD	2.00 (1.49–2.68)	1.93 (1.41–2.64)
Lumbar spine BMD	1.74 (1.12–2.71)	1.17 (0.73–1.85)
Detectable increase versus stable		
Total hip BMD	0.54 (0.38–0.75)	0.54 (0.38–0.77)
Lumbar spine BMD	0.77 (0.59–1.01)	0.99 (0.74–1.31)
Total hip BMD, Wald (p value)	49.8 (P<0.001)	38.3 (P<0.001)
Lumbar spine BMD, Wald (p value)	13.0 (P 0.001)	0.5 (P 0.795)
Incident fracture: vertebral		
Detectable decrease versus stable		
Total hip BMD	1.49 (1.12–1.97)	1.62 (1.20–2.19)
Lumbar spine BMD	1.31 (0.85–2.01)	0.97 (0.62–1.52)
Detectable increase versus stable		
Total hip BMD	0.72 (0.54–0.95)	0.64 (0.48–0.86)
Lumbar spine BMD	1.19 (0.93–1.51)	1.45 (1.13–1.87)
Total hip BMD, Wald (P value)	19.1 (P<0.001)	25.1 (P<0.001)
Lumbar spine BMD, Wald (P value)	2.8 (P 0.251)	8.7 (P 0.013)

HR: ハザード比, 95%CI: 95%信頼区間, MOF: 主要脆弱性骨折, BMD: 骨密度, 有意なものはイタリックで示す, Wald score: 効果の程度を示す指標, Sites separately: 腰椎, 大腿骨, それぞれの骨密度の変化との関連, Sites simultaneously: 異なる部位での変化を補正した場合の関連。

結論

骨粗鬆症治療による大腿骨近位部の骨密度の増加は、変化のない群に比較し主要骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折、椎体骨折のリスク軽減に関連し、大腿骨近位部の骨密度の減少は、骨折リスクの増加に関連した。一方、腰椎の骨密度の変化は骨折リスクと有意な関連を認めなかった。

コメント

骨粗鬆症の診断・治療において、骨密度は臨床的に重要な指標である。骨密度測定は、DXA法による腰椎および大腿骨近位部での測定が推奨されている。この両者の骨密度が食い違うことは、臨床の現場ではしばしば経験する。本検討は、腰椎の骨密度ではなく、大腿骨近位部の骨密度の変化が、実際の骨折リスクと関連することを示した興味深い報告である。骨粗鬆症治療において、大腿骨近位部の骨密度の上昇が、骨折予防効果を考えた場合に、より臨床的意義が高いものと考えられる。

福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科 高士 祐一

骨衝撃微小圧痕法と臨床的骨折リスク因子の関連性

Associations between bone impact microindentation and clinical risk factors for fracture

Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Kotowicz MA, and Pasco JA

Endocrinology 160 : 2143-2150, 2019

© 2019 Endocrine Society

はじめに

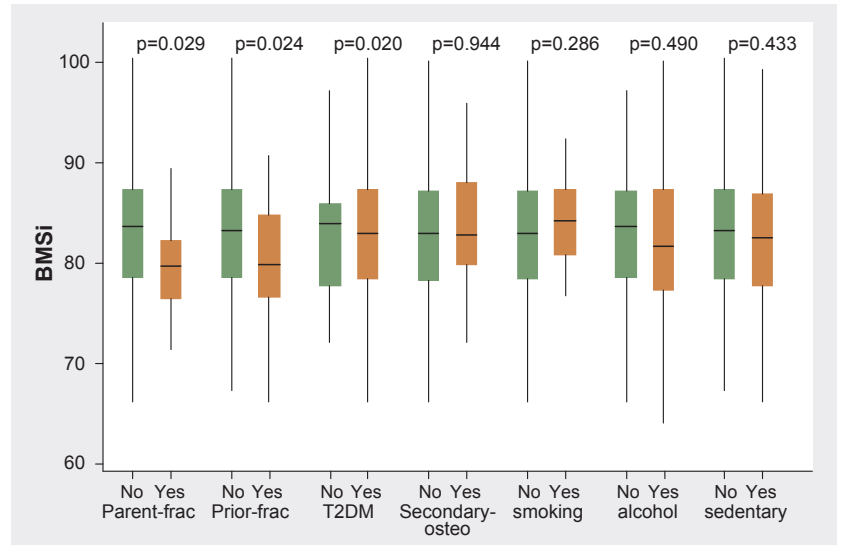
近年、プローブを骨表面に押しつけ、一瞬の衝撃を与えることによりできる傷の深さを bone material strength index (BMSi) に変換し、骨質を評価する方法 (衝撃微小圧痕法: IMI) が注目されている。しかしながら、BMSiに影響する臨床的骨折リスク因子は不明である。今回、男性においてBMSiと臨床的骨折リスク因子の関連性について検討することを目的とした。

方法

357人のオーストラリア人男性 (33 ~ 96歳) において、OsteoProbeを用いて脛骨骨幹部前面のBMSiを測定した。年齢、体重、身長、BMI、大腿骨近位部骨密度、両親の大腿骨近位部骨折歴、骨折歴、2型糖尿病 (T2DM)、続発性骨粗鬆症、現在の喫煙、アルコール (1日3単位以上)、不動、薬剤 (ステロイド薬、抗けいれん薬、SSRI、性ホルモン低下療法治療薬)、原発性副甲状腺機能亢進症、関節リウマチ、胃腸疾患、血中ビタミンDレベル低値を臨床的骨折リスク因子として、BMSiとの関連性を統計学的に解析した。

結果

BMSiは年齢 ($r = -0.131$, $P = 0.014$)、体重 ($r = -0.109$, $P = 0.040$)、BMI ($r = -0.083$, $P = 0.001$) と負に関連し、骨密度 ($r = 0.000$, $P = 0.998$)、身長 ($r = 0.087$, $P = 0.100$) とは関連しなかった。骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴またはT2DMの有無での二群比較では、平均BMSi値はそれぞれ 80.2 ± 6.9 vs 82.8 ± 6.1 , 80.1 ± 6.1 vs 82.8 ± 6.9 , 80.3 ± 8.5 vs 82.9 ± 6.6 と、骨折歴あり、両親の大腿骨近位部骨折歴あり、T2DMあり群で低値となった。一方、その他のリスク因子の有無での二群比較では差を認めなかった (図)。さらに年齢と骨密度を補正因子に用いた多変量解析では、平均BMSi値は骨折歴、両親の大腿骨近位部骨折歴と負の関連を認めた (それぞれ $\beta = -2.21$,



【図】2標本t検定を用いた臨床的骨折リスク因子の有無でのBMSi値(ボックスプロット)の2群比較

$P = 0.057$, $\beta = -2.95$, $P = 0.015$)。一方、その他のリスク因子とは関連しなかった。

結論

男性において、BMSiは臨床的骨折リスク因子である骨折歴や両親の大腿骨近位部骨折歴と関連した。IMIは骨折リスクの高い男性の予測に有用である可能性がある。

コメント

皮質骨BMSiと臨床的骨折リスク因子の関連性を明らかにした貴重な横断研究である。BMSiは骨密度と独立して骨折リスク因子に関連し、骨質の評価に重要である。骨折歴と両親の大腿骨近位部骨折歴は、骨質劣化を介して骨折リスク増加に関与することが示唆された。骨密度に加えて、BMSiにより骨質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。今後、大規模縦断研究により臨床的骨折リスク因子とBMSiについての因果関係や性差の有無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

閉経後女性における尿中ペントシジンと骨粗鬆症性骨折との関連性

The association of urinary pentosidine levels with the prevalence of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Shiraki M, Kashiwabara S, Imai T, Tanaka S, and Saito M

Journal of Bone and Mineral Metabolism 37 : 1067-1074, 2019

© Springer Japan KK, part of Springer Nature 2019

■背景

近年、骨組織における酸化や糖化が骨質劣化機序の重要な因子であることが明らかとなってきた。組織の酸化・糖化を評価するバイオマーカーのうち、ペントシジンはよく知られた分子間架橋終末糖化産物であり、総終末糖化産物形成のサロゲートマーカーとして用いられている。実際にこれまでの研究で、尿中ペントシジン濃度の上昇が骨折と関連することが報告されている。しかしながら、従来までのHPLCによるペントシジン濃度の測定は短時間で多くの検体を処理できないことから、診療に用いることが難しく、新たな測定方法の確立が望まれていた。

■目的

ELISAを用いた新たな尿中ペントシジン濃度の測定法を用いて、尿中ペントシジンと骨粗鬆症性骨折との関連性を検討する。

■対象と方法

長野県のプライマリケア施設における歩行可能な閉経後女性を対象とした長野コホート研究に参加し、2014年5月から2017年3月までに継続して登録したものを対象とした。3年間で600人が登録され、そのうち副甲状腺機能亢進症や腎不全、グルココルチコイド投与などの骨粗鬆症に影響する疾患や投薬を除いた517人を解析対

象とした。骨粗鬆症性骨折は聞き取り調査と椎体X線により評価した。骨粗鬆症は日本の原発性骨粗鬆症の診断基準2012年版に基づき診断した。ELISAはポリクローナル抗ペントシジン抗体を使用し、同時再現性、日差再現性はいずれも5%未満であった。HPLCと今回のELISAの相関性は $r=0.815$ であった。

■結果

平均年齢73.7歳、閉経後年数16年、BMI 22.1kg/m²、腰椎BMD T score -0.4、大腿骨近位部BMD T score -1.4、eGFR 70.3 mL/min/1.73m²、尿中ペントシジン32.2 pmol/mg Cr、骨粗鬆症有病率61%、骨折の既往あり195人(38%)であった。骨折有群で有意に高齢であり、閉経後年数は長く、低身長、大腿骨近位部BMD低値、尿中ペントシジン高値、高血圧有病率は高かった。BMD低下はないが骨折既往あり群は低BMDであるが骨折既往がない群よりも尿中ペントシジンは高かった。年齢、体重、身長、BMD、喫煙、飲酒習慣、尿中NTx、高感度CRP、糖尿病、高血圧にて補正したロジスティック回帰分析において、尿中ペントシジンの1 pmol/mg Crの上昇により骨折リスクは1.93倍(95%信頼区間1.09~3.41)、1 SD上昇は1.29倍(95%信頼区間1.03~1.60)に有意に高まることが示された(表)。

【表】骨折既往の有病率との関係(多重ロジスティック回帰分析)

Variables	Direction	Odds ratio	95% CI	Direction	Standardized Odds ratio	95% CI	P value
Age	10 year increase	1.58	1.11 2.25	1 SD	1.57	1.11 2.22	0.011
Year after menopausal	1 increase	1.02	0.99 1.06	1 SD	1.27	0.94 1.71	0.124
Body weight	10 kg increase	1.34	0.95 1.87	1 SD	1.25	0.96 1.63	0.092
Body height	10 cm increase	0.63	0.40 0.98	1 SD	0.75	0.57 0.99	0.042
Total hip BMD	0.1 g/cm ² increase	0.78	0.63 0.96	1 SD	0.74	0.58 0.95	0.019
Log-urine NTx	1 increase	1.06	0.69 1.63	1 SD	1.03	0.83 1.26	0.800
Log-hCRP	1 increase	1.16	0.96 1.41	1 SD	1.18	0.95 1.47	0.130
Log-pentosidine	1 increase	1.93	1.09 3.41	1 SD	1.29	1.03 1.60	0.024
Log-homocysteine	1 increase	0.68	0.34 1.35		0.89	0.72 1.09	0.266
Diabetes mellitus	Yes/no	0.62	0.35 1.09		0.62	0.35 1.09	0.097
Hypertension	Yes/no	0.81	0.52 1.26		0.81	0.52 1.26	0.354

Keywords ペントシジン, ELISA, 骨粗鬆症性骨折, 閉経後女性

[本文目次](#)

■結語

新たなELISA法で測定した尿中ペントシジン濃度は骨粗鬆症性骨折のリスク評価に有用である可能性が示唆された。

■コメント■

骨強度は骨量と骨質の総和とされる。明らかな骨密度の低下がなくても骨質の劣化に起因して骨粗鬆症性骨折が発生することがあり、骨質を評価するバイオマーカーの確立に期待が集まっている。本研究では一度に複数の検体を測定するELISA法を用いたペントシジン測定が、年齢や骨密度とは独立して骨粗鬆症性骨折と関連したとする貴重な報告であり、今後の臨床応用が期待される。しかしながら、本研究は横断研究であるため新規の骨折発生を予測するか否かは今後の検証が必要である。また、臨床使用のためには新規骨折発生を予測する尿中ペントシジン濃度のカットオフ値を設定する必要がある。今後さらに本測定法を用いた尿中ペントシジン測定の有用性が確立できれば、年齢やBMDに尿中ペントシジンを組み合わせた評価指標を構築することにより、骨折リスク予測の感度、特異度が飛躍的に向上する可能性が考えられる。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 金沢 一平

骨折リエゾンサービス利用中に非椎体骨折を直近に生じた閉経後女性における、HR-pQCTで測定した橈骨遠位部および脛骨遠位部の骨質と既存椎体骨折との関連

The association between prevalent vertebral fractures and bone quality of the distal radius and distal tibia as measured with HR-pQCT in postmenopausal women with a recent non-vertebral fracture at the Fracture Liaison Service

Vranken L, Wyers CE, van Rietbergen B, Driessen JHM, Geusens PPM, Janzing HMJ, van der Velde RY, and van den Bergh JPW

Osteoporosis International 30 : 1789-1797, 2019

© The Author(s) 2019

研究目的

椎体骨折は、最も高頻度にみられる骨粗鬆症性骨折であり、年齢や骨密度とは独立してその後に生じる新規の椎体骨折や非椎体骨折と有意な関連がある骨折である。骨折リエゾンサービス利用中に新規非椎体骨折を生じた患者では、20～26%に既存椎体骨折が存在することが報告されている。しかし新規非椎体骨折を起こした患者において、既存椎体骨折と骨微細構造との関連は明らかにされていない。

方法

新規非椎体骨折をきたした50～90歳の女性において横断的研究を実施した。二重エネルギー X線吸収測定 (DXA) 法によって得た脊椎側面像で椎体骨折を同定した。高精細末梢骨定量的CT (HR-pQCT) を用いて、利き手足ではない上下肢の遠位橈骨および遠位脛骨の骨微細構造と骨強度を計測した。線形回帰分析を用いて、既存椎体骨折とHR-pQCTで得た計測指標との関連を推定した。

【表】骨折リエゾンサービス利用中に新規非椎体骨折を生じた女性における既存骨折の存在、骨折重症度および骨折数とHR-pQCT計測指標との関連

		Presence of prevalent VFs		Severity of prevalent VFs		
Radius	No VF	VF (β (95% CI))	Gr. 1VF (β (95% CI))	Gr. 2–3VF (β (95%CI))	P value for trend	
vBMD						
Dtot (mgHA/cm ³)	Ref.	−16.66 (−31.93, −1.39)*	−10.05 (−28.65, 8.56)	−26.10 (−47.65, −4.56)*	.015*	
Dtrab (mgHA/cm ³)	Ref.	−11.75 (−21.91, −1.58)*	−7.66 (−20.06, 4.73)	−17.57 (−31.92, −3.22)*	.012*	
Dcort (mgHA/cm ³)	Ref.	−9.88 (−26.38, 6.62)	−7.58 (−27.74, 12.58)	−13.16 (−36.50, 10.18)	.216	
Micro-architecture						
Tb.N (1/mm)	Ref.	−7.83 (−15.19, −0.46)*	−5.50 (−14.49, 3.49)	−11.15 (−21.56, −0.75)*	.024*	
Tb.Th (mm)	Ref.	0.20 (−0.27, 0.67)	0.16 (−0.41, 0.74)	0.25 (−0.42, 0.91)	.400	
Tb.Sp (mm)	Ref.	8.98 (0.68, 17.29)*	5.21 (−4.91, 15.33)	14.37 (2.66, 26.08)*	.014*	
Ct.Po (%)	Ref.	3.26 (−16.09, 22.61)	0.07 (−23.57, 23.70)	7.82 (−19.55, 35.19)	.628	
Ct.Th (mm)	Ref.	−3.10 (−7.70, 1.51)	−1.62 (−7.24, 4.00)	−5.21 (−11.71, 1.30)	.117	
Ct.Po.Dm (mm)	Ref.	3.41 (−1.59, 8.41)	2.24 (−3.86, 8.34)	5.08 (−1.99, 12.14)	.136	
Biomechanical						
F.Ult (kN)	Ref.	−0.15 (−0.32, 0.02)	−0.08 (−0.28, 0.13)	−0.26 (−0.49, −0.02)*	.038*	
Scomp(kN/mm)	Ref.	−2.47 (−5.49, 0.55)	−1.02 (−4.69, 2.66)	−4.55 (−8.80, −0.29)*	.045*	
Tibia	No VF	VF (β (95% CI))	Gr. 1VF (β (95% CI))	Gr. 2–3VF (β (95%CI))	P value for trend	
vBMD						
Dtot (mgHA/cm ³)	Ref.	−21.35 (−33.04, −9.66)*	−16.83 (−31.23, −2.42)*	−27.58(−44.02, −11.13)*	.000*	
Dtrab (mgHA/cm ³)	Ref.	−16.55 (−25.22, −7.66)*	−13.88 (−24.70, −3.05)*	−19.96(−32.32, −7.61)*	.000*	
Dcort (mgHA/cm ³)	Ref.	−1.65 (−19.28, 15.97)	3.7 (−18.26, 25.20)	−8.69 (−33.50, 16.12)	.637	
Micro-architecture						
Tb.N (1/mm)	Ref.	−7.18 (−13.69, −0.67)*	−6.81 (−14.85, 1.22)	−7.68 (−16.85, 1.49)	.040*	
Tb.Th (mm)	Ref.	−0.28 (−0.84, 0.27)	−0.40 (−1.09, 0.28)	−0.12 (−0.90, 0.66)	.479	
Tb.Sp (mm)	Ref.	9.31 (1.92, 16.70)*	8.74 (−0.38, 17.86)	10.09 (−0.32, 20.50)	.018*	
Ct.Po (%)	Ref.	−8.90 (−21.20, 3.39)	−8.10 (−23.28, 7.07)	−10.00(−27.32, 7.33)	.167	
Ct.Th (mm)	Ref.	−5.90 (−11.69, −0.11)*	−4.49 (−11.63, 2.65)	−7.83 (−15.99, 0.32)	.036*	
Ct.Po.Dm (mm)	Ref.	0.95 (−2.71, 4.62)	0.20 (−4.32, 4.72)	1.99 (−3.17, 7.15)	.492	
Biomechanical						
F.Ult (kN)	Ref.	−0.55 (−0.90, −0.21)*	−0.47 (−0.89, −0.04)*	−0.67 (−1.15, −0.18)*	.002*	
Scomp (kN/mm)	Ref.	−10.88 (−17.56, −4.21)*	−9.20 (−17.43, −0.97)*	−13.20(−22.59, −3.80)*	.001*	

すべての解析は、年齢、体重、身長、新規非椎体骨折(主要骨粗鬆症性骨折、その他の骨折)、50歳以上の既存骨折、骨粗鬆症治療薬(未治療、過去治療歴あり、治療中)、および大腿骨頸部面積骨密度で調整を行った。既存椎体骨折なしの者を対照群とした。*は有意であることを示す。

VF, 椎体骨折; Ref., 参照値; vBMD, 体積骨密度; Dtot, 総骨密度; Dtrab, 海綿骨骨密度; Dcort, 皮質骨骨密度; Tb.N, 骨梁数; Tb.Th, 骨梁幅; Tb.Sp, 骨梁間隙; Ct.Th, 皮質骨厚; Ct.Po, 皮質骨多孔; Ct.Po.Dm, 皮質骨孔径; F.Ult, 最大破壊荷重; Scomp, 圧縮剛性

Keywords 既存椎体骨折, 非椎体骨折, 高精細末梢骨定量的 CT (HR-pQCT), 骨梁数, 最大破壊荷重

[本文目次](#)

■結果

338人の女性のうち74名(21.9%)が少なくとも1つの既存椎体骨折を有していた。大腿骨頸部の面積骨密度(FN aBMD)およびその他の計測指標による調整後において、少なくとも1つの既存椎体骨折を有する女性では、既存椎体骨折のない者と比較して、総体積骨密度(vBMD)、海綿骨vBMD、および骨梁数が有意に低値で(β 値: 橈骨において各々-16.7, -11.8, および-7.8; 脛骨において各々-21.4, -16.6, および-7.2), 橈骨および脛骨における骨梁間隙が有意に広く(β 値: 各々9.0および9.3), また脛骨において皮質厚が有意に薄く、算出した最大破壊荷重および圧縮骨強度が有意に低値であった(β 値: 各々-5.9, -0.6, および-10.9)。さらに、より重症度の高い既存椎体骨折を有する者は、総vBMDおよび海綿骨vBMDがさらに低く、橈骨および脛骨における最大破壊荷重および圧縮剛性が有意に低く、また橈骨では有意に骨梁数が少なく、骨梁間隙が有意に広がった。

■結論

新規非椎体骨折を生じた女性において、既存椎体骨折の存在および重症度は、FN aBMDとは独立して、全身の骨の脆弱化を反映する指標である。

■コメント■

既存椎体骨折の存在が、その後の新規椎体骨折および非椎体骨折の発症と関係する既報の観察研究結果を、病態学的な視点から支持・補強する研究成果である。この関連はDXA法で得られる大腿骨頸部の骨密度とは独立していることから、既存椎体骨折者では、骨微細構造劣化に起因する構造的骨質低下による骨脆弱性が全身に存在することを示唆している。既存椎体骨折の診断は、骨質評価の観点からも重要である可能性がある。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 山本 昌弘

高齢女性の大腿骨近位部骨折リスクと骨代謝マーカー（Cardiovascular Health Study）

Biochemical markers of bone turnover and risk of incident hip fracture in older women: the Cardiovascular Health Study

Massera D, Xu S, Walker MD, Valderrábano RJ, Mukamal KJ, Ix JH, Siscovick DS, Tracy RP, Robbins JA, Biggs ML, Xue X, and Kizer JR

Osteoporosis International 30 : 1755-1765, 2019

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

■概要

骨形成マーカーであるオステオカルシン（OC），骨吸収マーカーであるⅠ型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）と，高齢女性における大腿骨近位部骨折の長期発生率との関係を調査した。

■方法

Cardiovascular Health Study（CHS）から1,680人の女性データ（平均74.5歳）を抽出した。多変数Coxモデルを使用して，2つの骨代謝マーカーと大腿骨近位部骨折の発生率の縦断的関連を調査した。

■結果

中央値12.3年の追跡調査中に，288件の大腿骨近位部骨折が発生した。線形スプライン分析では，OC血中濃度と大腿骨近位部骨折との関連は示されなかった。

対照的に，CTX血中濃度が中程度以上増加すると，大腿骨近位部骨折のリスクが有意に高くなった（HR =

1.52 per SD increment, 95% CI = 1.10 ~ 2.09）。一方，CTXの血中濃度が一定以上になると大腿骨近位部骨折のリスクは有意ではないが低くなった（HR=0.80 per SD increment, 95% CI=0.63 ~ 1.01）。

CTXの四分位分析では同様に逆U字型の関係を示し，第3四分位数と第1四分位数の比較でのみ有意な関連が観察された（HR = 1.63, 95% CI = 1.10 ~ 2.43）。

■結論

CTX血中濃度は，閉経後女性の大腿骨近位部骨折と関連しており，この関係は逆U字型を特徴としている。

■コメント■

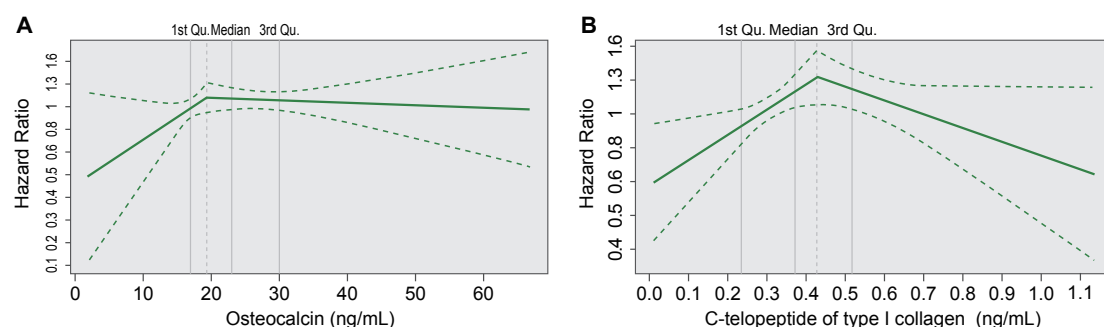
骨代謝マーカーと大腿骨近位部骨折リスクとの複雑な関係を示している。このようなリスク因子を知ることが実際の骨折予防につながることを期待したい。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 渡邊 寿人

【表】OCとCTXの血中濃度別の大腿骨近位部骨折の発生数とハザード比

	Incident fracture (n)	Unadjusted incidence per 1000 PY (95% CI)	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)	Model 3 HR (95% CI)	Model 4 HR (95% CI)
Osteocalcin						
Quartile 1 (≤ 17.0 ng/mL)	62	10.99 (8.57–14.09)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
Quartile 2 (> 17.0–23.0 ng/mL)	78	14.94 (11.97–18.65)	1.27 (0.91–1.77)	1.32 (0.91–1.90)	1.34 (0.91–1.98)	1.36 (0.92–2.02)
Quartile 3 (> 23.0–30.0 ng/mL)	72	13.50 (10.72–17.01)	1.12 (0.80–1.58)	1.16 (0.80–1.68)	1.23 (0.82–1.85)	1.23 (0.82–1.84)
Quartile 4 (> 30.0 ng/mL)	76	16.02 (12.79–20.05)	1.20 (0.85–1.69)	1.16 (0.79–1.70)	1.30 (0.86–1.97)	1.30 (0.86–1.98)
Per SD* increment (< 19.3 ng/mL)			1.54 (0.89–2.66)	1.54 (0.84–2.85)	1.70 (0.90–3.21)	1.72 (0.91–3.25)
Per SD* increment (≥ 19.3 ng/mL)			0.96 (0.82–1.12)	0.94 (0.80–1.11)	0.98 (0.82–1.16)	0.97 (0.82–1.15)
CTX (ng/mL)						
Quartile 1 (≤ 0.23 ng/mL)	60	10.61 (8.24–13.67)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
Quartile 2 (> 0.23–0.37 ng/mL)	75	13.97 (11.14–17.52)	1.16 (0.83–1.64)	1.22 (0.84–1.76)	1.33 (0.90–1.97)	1.39 (0.93–2.06)
Quartile 3 (> 0.37–0.52 ng/mL)	82	16.12 (12.99–20.02)	1.42 (1.01–1.98)	1.43 (0.99–2.07)	1.64 (1.11–2.43)	1.63 (1.10–2.43)
Quartile 4 (> 0.52 ng/mL)	71	14.69 (11.64–18.54)	1.18 (0.83–1.68)	1.11 (0.75–1.64)	1.33 (0.87–2.02)	1.33 (0.87–2.04)
Per SD† increment (< 0.43 ng/mL)			1.34 (1.03–1.76)	1.36 (1.01–1.83)	1.53 (1.11–2.10)	1.52 (1.10–2.09)
Per SD† increment (≥ 0.43 ng/mL)			0.86 (0.69–1.06)	0.79 (0.63–0.99)	0.81 (0.64–1.03)	0.80 (0.63–1.01)

交絡因子を完全調整したModel 4においてQuartile 1と比べQuartile 3で有意に大腿骨近位部骨折のリスクが上昇した(赤枠部分)。



【図】線形スプライン補間した大腿骨近位部骨折ハザード比とOC血中濃度(A)とCTX血中濃度(B) CTX血中濃度と大腿骨近位部骨折のハザード比は逆U字型の関係を特徴としている

副甲状腺機能低下症に対するPTH治療：有効性と安全性に関する8年間の前向き調査

Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): A prospective eight year investigation of efficacy and safety

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

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104 : 5601-5610, 2019

© 2019 Endocrine Society

背景

副甲状腺機能低下症に対する従来療法は腎機能低下や骨密度増加を惹起する。

目的

リコンビナントヒト副甲状腺ホルモン剤 [rhPTH (1-84)*] 治療の生化学指標における8年間の有効性を評価すること。

試験デザイン

第3次医療施設における前向きオープンラベル試験

対象と方法

24名の副甲状腺機能低下症症例に対し、rhPTH (1-84) を8年間投与した。

主要アウトカム

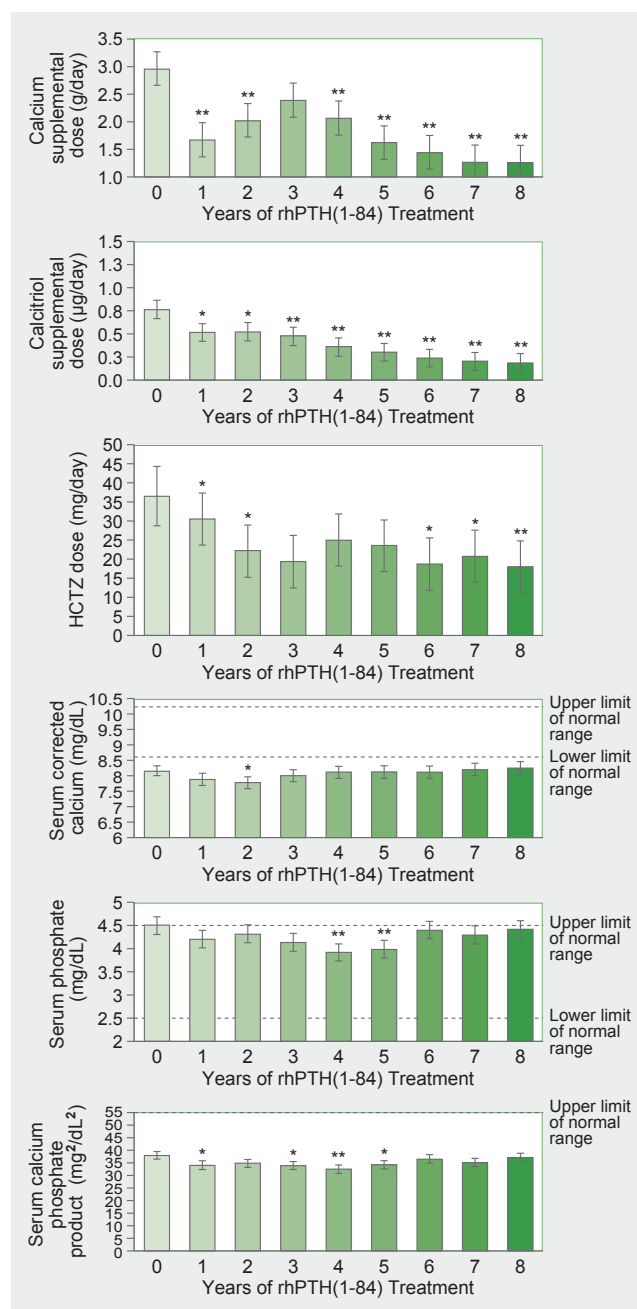
カルシウムおよびビタミンD必要量、血清カルシウムおよびリン濃度、カルシウムリン積、尿中カルシウム排泄量、eGFR、骨密度。

結果

8年間のPTH治療により、カルシウム必要量は57%減少 ($p < 0.01$) した。活性型ビタミンD必要量は76% ($p < 0.001$) 減少し、半数で補充が中止された。血中カルシウム濃度は維持されつつ尿中カルシウム排泄量は38% ($p < 0.01$) 低下し、eGFRは低下しなかった。カルシウムリン積は推奨範囲で推移した (図1)。腰椎および大腿骨近位部の骨密度は増加し、腰椎は4年後 ($4.6 \pm 1.5\%$, $p = 0.01$)、大腿骨近位部は8年後 ($2.6 \pm 1.1\%$, $p = 0.02$) にそれぞれ最大となった。大腿骨頸部骨密度は変化なく、橈骨遠位1/3の骨密度は低下 ($-3.5 \pm 1.1\%$, $p = 0.001$) した (図2)。期間中、全部位の骨密度は年齢および性別を考慮した基準値よりわずかに高値であった。有害事象として高カルシウム血症や低カルシウム血症は殆ど認めなかった。

結論

rhPTH (1-84) は、副甲状腺機能低下症に対して8年間にわたり安全かつ有効であった。長期間にわたりカルシウムや活性型ビタミンDの補充量の低下、生化学的指標の改善、腎機能の維持がえられた。

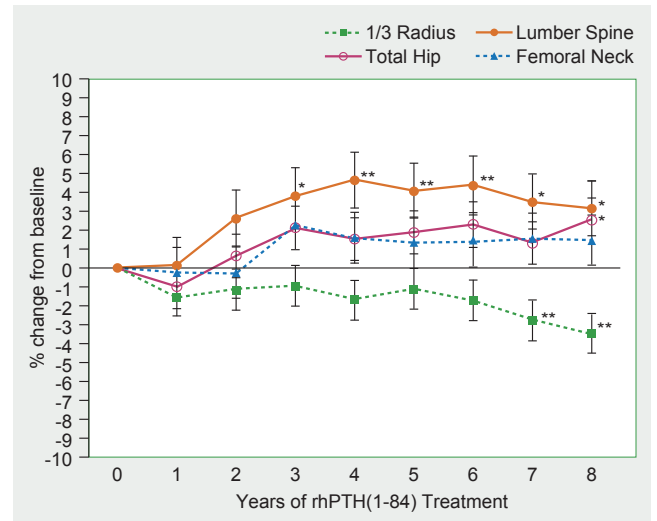


【図1】生化学指標・補充治療量の変化
補正カルシウム、リン、カルシウムリン積、カルシウム補充量、活性型ビタミンD補充量、サイアザイド投与量の8年間における変化。
(* $p < 0.05$ vs baseline, ** $p < 0.01$ vs baseline)

■コメント■

現在、殆どの内分泌機能低下症において直接ホルモンを補償する治療が行われている。しかし副甲状腺機能低下症に対しては、血清カルシウム濃度の維持を主目的としたカルシウムや活性型ビタミンDの補充療法が主体であった。これに対し、PTH治療による標的器官への生理的な効果が期待される。本検討によりPTH補償の長期効果および安全性が示された。PTH治療により、尿中カルシウム排泄低下、カルシウムおよび活性型ビタミンDの補充量の減少が長期間維持された。骨代謝への影響として皮質骨量は減少しており、皮質骨多孔化や骨内膜吸収増加による影響が示唆された。長期的な骨脆弱性に対する効果や、骨折を主要アウトカムとした適切な補償量についてさらなる知見が期待される。

島根大学医学部内科学講座内科学第一 野津 雅和



【図2】 各部位の骨密度の変化

椎体、大腿骨近位部、大腿骨頸部、橈骨遠位1/3の各骨密度の8年間における変化。
(*p<0.05 vs baseline, **p<0.01 vs baseline)

小児X染色体優性低リン血症性くる病に対する従来療法とブロスマブの効果 — 第Ⅲ相無作為化オープンラベル実薬対照試験

Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial

Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen C-Y, Skrinar A, San Martin J, and Portale AA

The Lancet 393 : 2416-2427, 2019

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

背景

X染色体優性低リン血症性くる病 (X-linked hypophosphatemia; XLH) は、血清線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23; FGF23) 濃度の上昇に起因する低リン血症から、くる病を呈する疾患である。小児では下肢の変形や成長障害をきたす。最近、小児XLHに対する新薬である完全ヒト型抗FGF23抗体のブロスマブが開発され、治験が進んでいる。本検討は、ブロスマブの効果と安全性を、従来治療である経口リン製剤および活性型ビタミンD製剤と比較した第Ⅲ相無作為化オープンラベル実薬対照試験である。

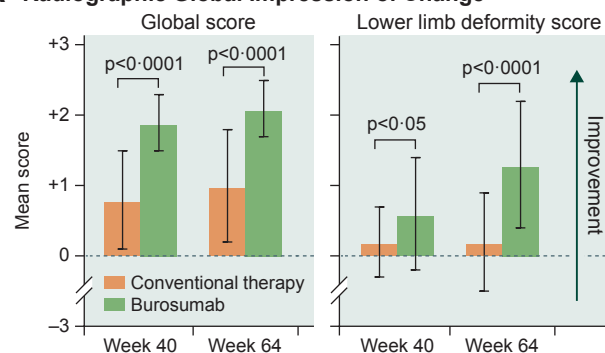
方法

本第Ⅲ相無作為化オープンラベル実薬対照試験は、本邦を含む16の施設が参加して行われた。1～12歳の小児XLHが対象となった。対象は、Thacherくる病重症度スコアが2点以上、空腹時の血清リン濃度が3.0 mg/dL未満、PHEX遺伝子の変異が確認されている者、あるいは遺伝学的に明らかな者とした。さらに、3歳未満の患児では6ヵ月以上、3歳以上の患児では12ヵ月以上、従来療法である経口リン製剤と活性型ビタミンD製剤による加療を受けていることが条件であった。対象患者を無作為に、0.8 mg/kgのブロスマブの皮下注射を2週間毎に受けるブロスマブ群と従来療法群に割り付け、64週間追跡した。主要評価項目は、40週後におけるRadiographic Global Impression of Change global scoreの変化とした。また、全ての患者において安全性の評価も行った。

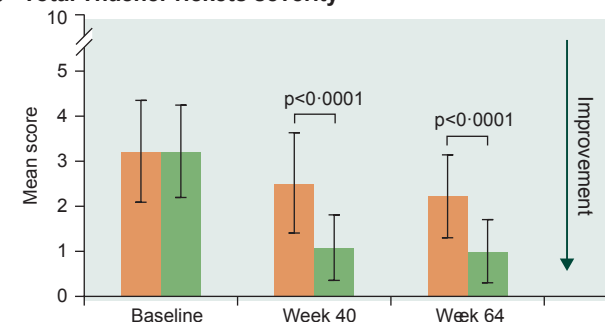
結果

2016年8月から2017年5月までの期間に122例の小児XLH患者が参加し、最終的に61例が解析対象となった。29例 (男児: 13例, 女児: 16例) がブロスマブ群に、32例 (男児: 14例, 女児: 18例) が従来療法群に無作為に割り付けられた。主要評価項目について、40週後、ブロスマブ群で1.9点の増加、従来療法群で0.8点の増加と、Radiographic Global Impression of Change global scoreの改善はブロスマブ群で有意差をもって良好であった ($p<0.0001$) (図1A)。同スコアについては、64週後におい

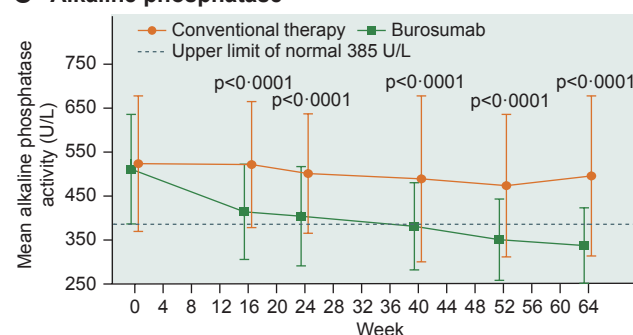
A Radiographic Global Impression of Change



B Total Thacher rickets severity



C Alkaline phosphatase



【図1】くる病の重症度および各種パラメーターの改善

Radiographic Global Impression of Changeは、治療前後でのX線上的くる病所見の変化を示し、プラスの数字が改善を、マイナスの数字は悪化を意味する。Thacher rickets severity scoreは、X線上的くる病所見の重症度を数値化したもので、数字が大きいほどくる病所見が重度であることを示す。データは平均±標準偏差で示す。

ても同様の結果で、Lower limb deformity scoreもブロスマブ群でその改善が有意に良かった (図1A)。Thacherくる病重症度スコアについても、40および64週後、ブロスマブ群でその改善が有意に良好であった (図1B)。血

清ALP, リン, 1,25-水酸化ビタミンD濃度およびTmP/GFRの各種パラメーターの改善も, ブロスマブ群で有意に良かった(図1C, 2A~C)。また, 治療関連の有害事象は, ブロスマブ群で17/29 (59%), 従来療法群で7/32 (22%)とブロスマブ群で多かった。双方の群で3例の重症有害事象があったが, いずれも治療との関連は否定的であった。

■結語

小児XLHにおいて, ブロスマブ群では従来療法群に比して, くる病の重症度や各種パラメーターの有意な臨床的改善を認めた。

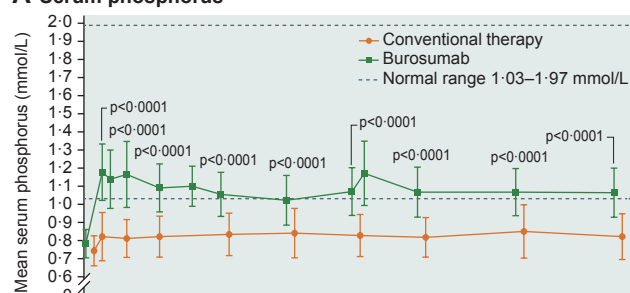
■コメント■

FGF23は骨, 特に骨細胞より分泌されるホルモンである。FGF23は腎臓近位尿細管に作用し, 2a型および2c型ナトリウム-リン共輸送体の発現を抑制することで, リン再吸収を抑制する。さらに, 血中1,25-水酸化ビタミンD濃度を低下させることで, 腸管からのリン吸収を抑制する。FGF23は生理的な血中リン濃度の調節因子であるが, その作用過剰により低リン血症性くる病・骨軟化症が惹起される。これらの疾患群をFGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症と呼んでいる。FGF23関連低リン血症性疾患の代表例がXLHであり, 遺伝性低リン血症性疾患の中では最も頻度が高い。経口リン製剤と活性型ビタミンD製剤による従来治療では, 小児XLH患者の骨変形や成長障害を完全に改善することは困難であった。さらに, リン製剤による下痢や腹痛, 長期的な治療による腎機能障害の進行や二次性副甲状腺機能亢進症など, 副作用の面で課題を抱えていた。FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の新規治療薬として期待されるブロスマブ*は, 本邦においても間もなく上市される見込みである。ブロスマブの登場により, 当該疾患の治療成績の改善が期待される。

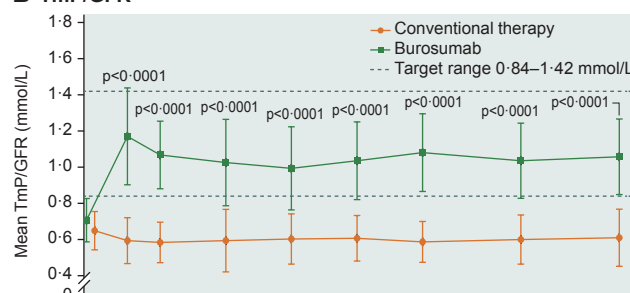
福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科 高士 祐一

* 2019年12月6日発売

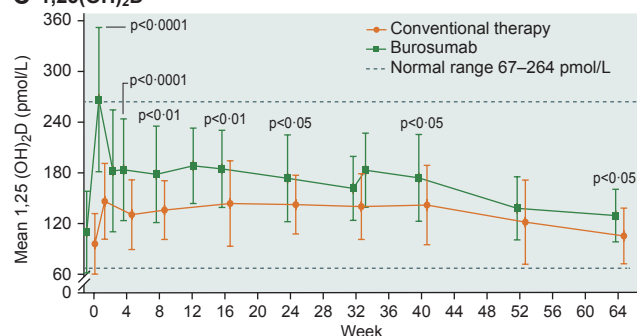
A Serum phosphorus



B TmP/GFR



C 1,25(OH)₂D



【図2】各種パラメーターの改善

データは平均±標準偏差で示す。

糖尿病予備軍に対する高用量ビタミンD₃補充は2型糖尿病発症リスクを低下させない

Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes

Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, Brodsky I, Ceglia L, Chadha C, Chatterjee R, Desouza C, Dolor R, Foreyt J, Fuss P, Ghazi A, Hsia DS, Johnson KC, Kashyap SR, Kim S, LeBlanc ES, Lewis MR, Liao E, Neff LM, Nelson J, O'Neil P, Park J, Peters A, Phillips LS, Pratley R, Raskin P, Rasouli N, Robbins D, Rosen C, Vickery EM, and Staten M

The New England Journal of Medicine 381 : 520-530, 2019

■前提

観察研究において、血中25-水酸化ビタミンD濃度低値と2型糖尿病発症に関連があることが示されている。一方、天然型ビタミンD製剤の補充により2型糖尿病発症リスクが改善するかどうかは明らかでない。本検討では、2型糖尿病発症リスクの高い成人を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行い、天然型ビタミンD₃4,000単位/日投与の安全性と2型糖尿病発症抑制効果を検討した。

■1) 対象と方法

スクリーニング検査で、空腹時血糖値100～125 mg/dL、75g糖負荷試験の血糖2時間値140～199 mg/dL、HbA1c 5.7～6.4%のいずれか2点を満たした場合に試験対象とした。2型糖尿病患者、糖尿病治療薬や肥満治療薬を服用中の患者、ビタミンD1,000単位/日またはカルシウム600 mg/日以上を含むサプリメントを服用している場合は対象外とした。参加者は天然型ビタミンD₃4,000単位、またはプラセボを一日一錠服用した。主要評価項目を新規糖尿病発症（空腹時血糖、HbA1c、糖負荷後2時間血糖値のうち2点が基準を超えた場合）とした。

■2) 結果

2013年10月から2017年2月の間に7,133人がスクリーニング検査を受け、そのうち1,211人が天然型ビタミンD₃投与群、1,212人がプラセボ群に振り分けられた。平均年齢60歳、女性44.8%、白人66.7%、平均BMI 32.1、平均HbA1c 5.9%、平均観察期間2.5年であった。開始時の血清25-水酸化ビタミンD濃度は28.0 ng/mLで、治療群とプラセボ群間に有意差を認めなかった。天然型ビタミンD₃投与群の血清25-水酸化ビタミンD濃度

は、12ヵ月後52.3 ng/mL、24ヵ月後54.3 ng/mLで、プラセボ群の6ヵ月後28.1 ng/mL、12ヵ月後28.8 ng/mLと比較して有意に高値であった。試験終了までに616人が2型糖尿病を発症し、天然型ビタミンD₃投与群で293人、プラセボ群で323人であった。天然型ビタミンD₃投与群の2型糖尿病発症ハザード比は0.88 (95% confidence interval, 0.75～1.04; P=0.12) で、ビタミンD投与による2型糖尿病発症リスクの有意な低下を認めなかった。ビタミンD投与に関連する副作用（高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎結石）、および死亡を含む重篤な副作用の発症率は、両群間に有意差を認めなかった。

■結語

2型糖尿病発症リスクの高い成人2,423人を対象とした本検討において、高用量天然型ビタミンD₃はプラセボと比較して、2型糖尿病発症リスクを有意に低下させなかった。

■コメント■

本検討では、血清25-水酸化ビタミンD濃度の基礎値が参加者の約8割で20 ng/mL以上であり、ビタミンD欠乏の割合が比較的低かった。一方、血清25-水酸化ビタミンD濃度20 ng/mL未満を対象としたサブグループ解析においても、ビタミンD投与群の2型糖尿病発症ハザード比は0.87 (95% confidence interval, 0.61～1.22) であり、ビタミンD投与による2型糖尿病発症予防効果は認められなかった。本検討の結果から、糖尿病予備群に対する糖尿病発症予防を目的とした高用量天然型ビタミンD₃投与は勧められないと考えられる。

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute 木下 祐加

関節リウマチ患者におけるフレイルと骨粗鬆症性骨折のリスク：Ontario Best Practices Research Initiativeからのデータ

Frailty and risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: Data from the Ontario Best Practices Research Initiative

Li G, Chen M, Li X, Cesta A, Lau A, Thabane L, Adachi JD, Tian J, and Bombardier C

Bone 127 : 129-134, 2019

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

■目的

関節リウマチ (RA) 患者におけるフレイルと有害な健康状態のリスクとの関係を評価したエビデンスは限られ、文献も少ない。RA患者の臨床レジストリである Ontario Best Practices Research Initiative (OBRI) のデータを使用して、RA患者のフレイルと骨折リスクとの関係を調査することとした。

■方法

患者は参加したリウマチ専門医から OBRI に紹介され、OBRI の訓練を受けたインタビューアーから調査された。主要評価項目は、入院または緊急治療室への来院に至った経過観察中の最初の骨粗鬆症性骨折までの期間とした。フレイルについては、32 の健康関連項目からなる欠損累積の Rockwood-type フレイル指数 (FI) によって測定した。フレイルと骨折のリスクとの関係を定量化するために、Cox 比例ハザードモデルを使用してハザード比 (HR) と 95% 信頼区間 (CI) を算定した。

■結果

解析には 2,923 例の患者 (平均年齢 57.7 歳、標準偏差 [SD] : 12.7; 女性 78%) が含まれた。平均 3.7 年の経過観察中に、125 件 (4.3%) の新規骨折が報告された。年齢、女性の割合などとともに FI は非骨折患者と比較して骨折患者で有意に高かった (0.24 対 0.20, $p = 0.02$) (表 1)。FI は、完全に調整されたモデルでも骨折のリスク増加と有意に関連し、FI の 0.01 および 1SD の増加に対してそれぞれ HR は 1.04 (95% CI : 1.02 ~ 1.06, $p < 0.001$) および 1.58 (95% CI : 1.32 ~ 1.89, $p < 0.001$) であった (表 2)。

■結論

本研究から、RA 患者のフレイルの状態が重度であれば骨粗鬆症性骨折のリスク増加と有意に関連していることが明らかとなった。研究ツールとしてのフレイルの定

【表1】経過観察中に入院またはER来院に至る骨粗鬆症性骨折を有したRA患者と骨折がなかったRA患者のベースライン時の背景の比較

Baseline characteristics	Incident fracture that led to a hospitalization or ER visit		
	Yes (n = 125)	No (n = 2798)	p-Value
Age: mean (SD), years	62.2 (11.7)	57.5 (12.7)	< 0.001
Female: n (%)	109 (87%)	2181 (78%)	0.014
RA duration: mean (SD), years	11.5 (11.3)	8.3 (9.7)	0.003
DAS28: mean (SD)	4.5 (1.6)	4.3 (1.6)	0.29
BMI: mean (SD), kg/m ²	26.8 (5.8)	27.2 (5.8)	0.47
Family history of RA: n (%)	34 (29%)	770 (28%)	0.89
Smoking: n (%)	6 (5%)	387 (14%)	0.004
Alcohol drinking: n (%)	13 (10%)	692 (25%)	< 0.001
Osteoporosis medication use: n (%)	48 (38%)	773 (28%)	0.009
FI: mean (SD)	0.24 (0.12)	0.20 (0.12)	0.024

ER=救急治療室;SD=標準偏差;RA=関節リウマチ;BMI=body mass index;DAS=疾患活動性スコア;FI=フレイル指数

【表2】ベースラインのフレイル指数と経過観察中の新規骨粗鬆症性骨折およびすべての原因による入院のリスクとの関係

Outcome	Per-0.01 increase in FI		Per-SD increase in FI	
	Statistics ^a	p-Value	Statistics ^a	p-Value
Incident fracture that led to a hospitalization or ER visit (n = 125, 4.3%)				
Age-adjusted model	1.04 (1.03–1.05)	< 0.001	1.60 (1.39–1.84)	< 0.001
Fully-adjusted model ^b	1.04 (1.02–1.06)	< 0.001	1.58 (1.32–1.89)	< 0.001
All-cause hospitalization (n = 724, 24.8%)				
Age-adjusted model	1.03 (1.02–1.04)	< 0.001	1.44 (1.33–1.57)	< 0.001
Fully-adjusted model ^b	1.03 (1.02–1.04)	< 0.001	1.43 (1.30–1.58)	< 0.001

FI=フレイル指数;ER=救急治療室

^a 結果は、新規骨折に至るハザード比(HR)および95%信頼区間および全原因入院に至るオッズ比(OR)および95%信頼区間を示す。

^b 年齢、性、BMI、喫煙、飲酒、RAの家族歴、骨粗鬆症治療薬の使用、DAS28、およびRAの罹病期間について調整したモデル。

量化は、RAの骨折リスクの評価、管理、治療の意思決定に役立つ可能性がある。

■コメント

介護が必要な身体機能障害を生じる前段階であるフレイルは、特に高齢RA患者の管理を考える際に評価し、介入すべき要素である。今後、FIがRA患者の骨折リスク評価に役立つことが期待される。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

Keywords 関節リウマチ, フレイル, 骨粗鬆症性骨折

[本文目次](#)

従来型合成抗リウマチ薬で治療された関節リウマチ患者の関節構造破壊に対する抗RANKL抗体デノスマブの効果 (DESIRABLE 試験): 無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

Effects of the anti-RANKL antibody denosumab on joint structural damage in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DESIRABLE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Takeuchi T, Tanaka Y, Soen S, Yamanaka H, Yoneda T, Tanaka S, Nitta T, Okubo N, Genant HK, and van der Heijde D

Annals of the Rheumatic Diseases 78 : 899-907, 2019

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

目的

従来型合成抗リウマチ薬 (csDMARD) で治療中の関節リウマチ (RA) 患者にデノスマブを追加した際の関節破壊抑制効果を評価することを目的とした。

方法

本研究は、日本における多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照第Ⅲ相試験である。csDMARDを投与された20歳以上のRA患者を、3ヵ月ごとにデノスマブ60 mg投与 (Q3M)、6ヵ月ごとにデノスマブ60 mg投与 (Q6M)、またはプラセボ投与に無作為に割り付けた (1:1:1)。12ヵ月時点でのmodified total Sharp score (mTSS) の変化と骨密度 (BMD) に対する影響を評価した。

結果

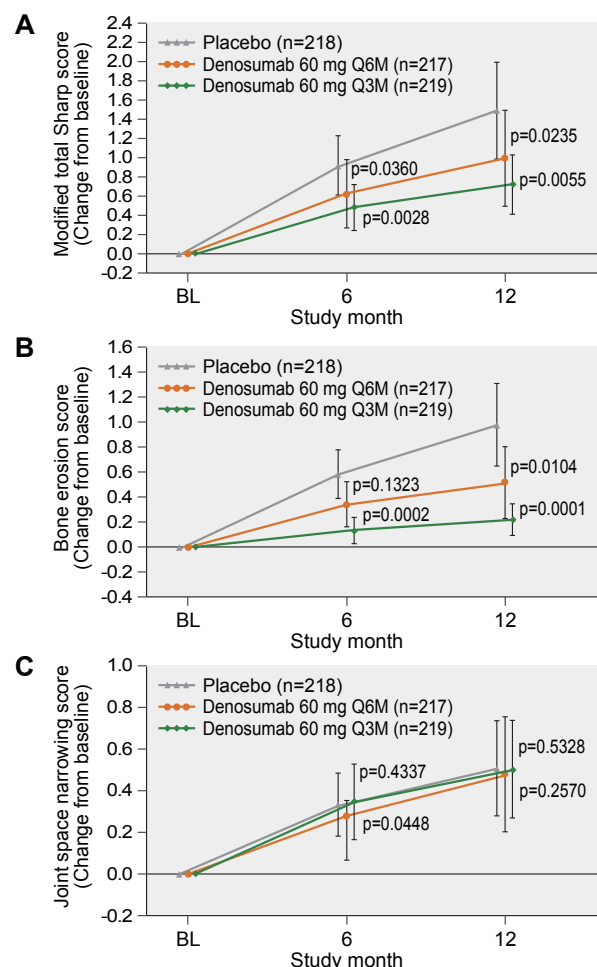
合計で654例の患者が試験薬を投与された。デノスマブ群で関節破壊の進行が有意に少ないことが示された。12ヵ月時点でのmTSSの平均変化は、プラセボ群で1.49 (95% CI 0.99 ~ 1.99), Q6M群で0.99 (95% CI 0.49 ~ 1.49) ($p = 0.0235$), Q3M群で0.72 (95% CI 0.41 ~ 1.03) ($p = 0.0055$)であった (図)。骨びらんスコアの平均変化は、プラセボ群で0.98 (95% CI 0.65 ~ 1.31), Q6M群で0.51 (95% CI 0.22 ~ 0.80) ($p = 0.0104$), Q3M群で0.22 (95% CI 0.09 ~ 0.34) ($p = 0.0001$)であった (図)。関節裂隙狭小化スコアにおいては群間で有意な差は認められなかった (図)。プラセボ、Q6MおよびQ3M各群の腰椎 (L1 ~ L4) BMDの変化率は、-1.03%, 3.99% ($p < 0.0001$), 4.88% ($p < 0.0001$)であった。安全性プロファイル間に大きな違いは観察されなかった。

結論

csDMARDを使用しているRA患者において、デノスマブは関節破壊の進行を抑制し、BMDを増加させ、忍容性も良好であった。

コメント

デノスマブのRAに対する2つの第Ⅱ相試験はメトトレキサートを投与された患者で実施された。米国およびカナダの試験では、デノスマブ60または180 mgが6ヵ月ごとに投与され、日本の試験では、デノスマブ60 mgが2, 3, 6ヵ



【図】 van der Heijde-modified Sharp法によるX線スコアのベースラインからの平均変化

A: modified total Sharp score, B: modified Sharp erosion score, および C: modified Sharp joint space narrowing score. 欠損値は線形外挿/補間を用いて補完した。平均および95% CIを表示。P値は、グルココルチコイドのベースライン使用により調整した両側van Elteren層別ランクテストによって算出した。BL, ベースライン; n, 1回以上試験薬を投与され、ベースラインおよび少なくとも1回ベースライン後にX線スコアを測定した患者の数; Q3M, 3ヵ月ごと投与; Q6M, 6ヵ月ごと投与。

月ごとに投与された。いずれも、プラセボと比較して骨びらん進行の有意な抑制が示された。今回の第Ⅲ相試験においてもデノスマブの優れた関節破壊の進行抑制効果が示され、改めて有力な治療手段であることが示された。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

寛解または低疾患活動性の関節リウマチ患者における生物学製剤および分子標的合成DMARDの中止成功に関連する予測因子：体系的な文献レビュー

Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review

Schlager L, Loiskandl M, Aletaha D, and Radner H

Rheumatology. Published: 19 July 2019. doi: 10.1093/rheumatology/kez278

© The Author(s) 2019.

■ 目的

寛解または低疾患活動性の関節リウマチ患者における生物学的または分子標的合成DMARD (b/tsDMARD) の中止成功に関連する可能性のある予測因子を体系的にレビューすることを目的とした。

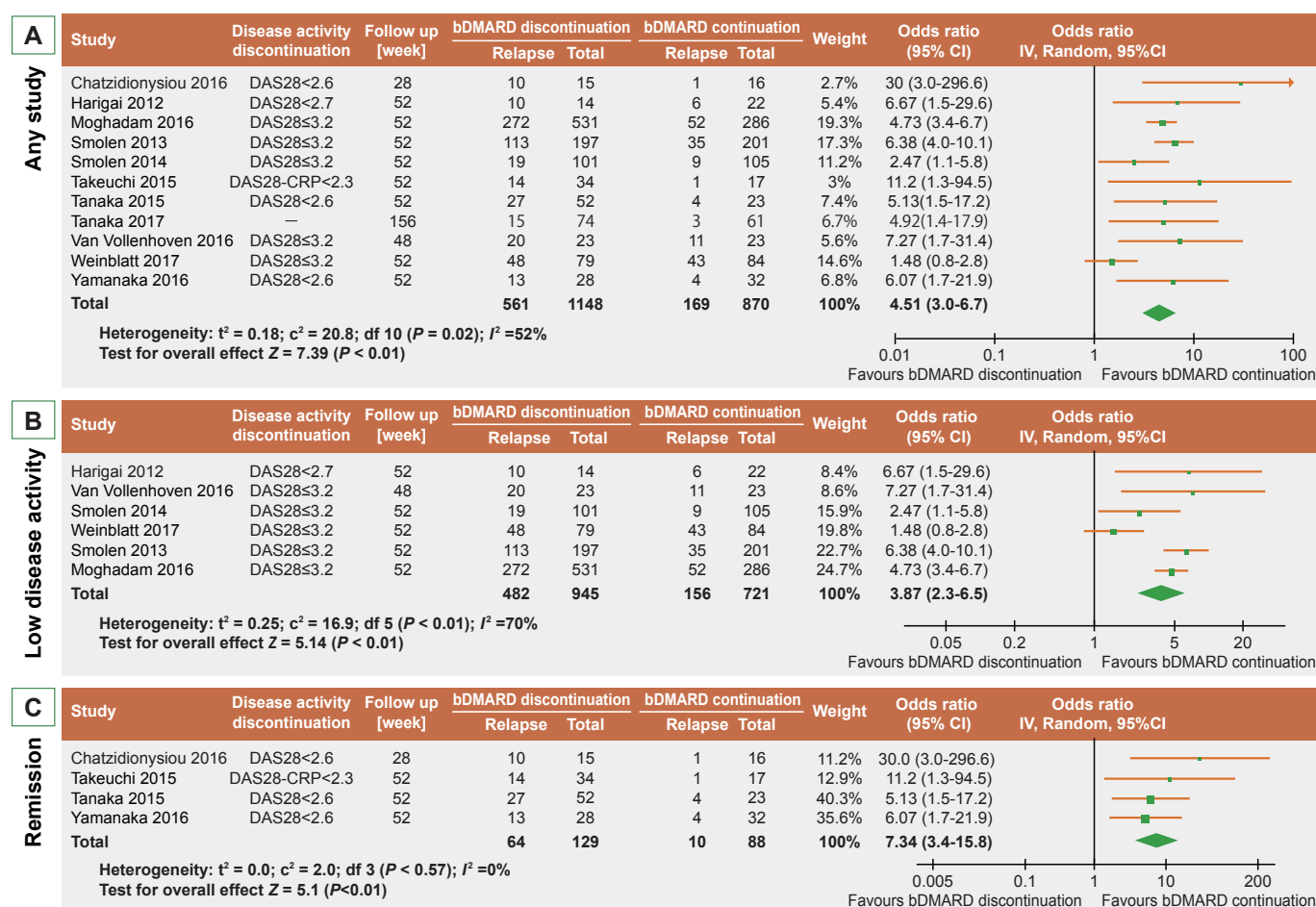
■ 方法

MEDLINE データベースと Cochrane Library については、寛解/低疾患活動性で b/tsDMARD を中止した研究を検索し、中止成功の予測因子を検討した。さらに、

EULAR および ACR の学術集会の抄録についても手作業で検索した。

■ 結果

合計5,724例の患者を対象とした34件の報告を研究対象とした。投薬中止に成功した b/tsDMARD 予測因子は次のとおりであった (報告数) (図)：低疾患活動性 ($n=13$)、より良い身体機能 ($n=6$)、リウマトイド因子の低値または陰性 ($n=5$)、ACPA の低値または陰性 ($n=3$)、CRP 低値 ($n=3$)、赤沈値低値 ($n=3$)、短い罹病期間 ($n=3$)、超音波



【図】生物学的bDMARD継続例と比較したbDMARD中止後の再発(=イベント)のオッズ比

(A)利用可能なデータのある寛解または低疾患活動性におけるbDMARD中止の研究を使用。(B)低疾患活動性のみにおけるbDMARD中止の研究を使用。(C)寛解のみにおけるbDMARD中止の研究を使用。

Keywords 関節リウマチ, 生物学的製剤, 分子標的合成抗リウマチ薬, 休薬

本文目次

による疾患活動性低値 ($n=3$)。tsDMARD中止に関してバイアスの危険性が高い研究が1つだけ特定された。

■結論

bDMARD中止成功に関連するいくつかの予測因子が特定された。それぞれの研究は不均質であるが、これらの予測因子はbDMARDの中止の可能性があると考えられる患者の臨床的意思決定に役立つ可能性がある。

■コメント■

寛解または低疾患活動性の関節リウマチ患者において、生物学製剤を含む抗リウマチ薬の投与中止が可能かどうかの判断についての種々の報告があるが、未だ確立された予測因子と中止基準は示されていない。本研究では種々の予測因子が明らかとなっているが、今後、より明確な中止基準が示されることを期待する。

東成病院整形外科 野中 藤吾

関節リウマチにおける持続的寛解の経年傾向, スウェーデンの全国研究

Secular trends of sustained remission in rheumatoid arthritis, a nationwide study in Sweden

Einarsson JT, Willim M, Saxne T, Geborek P, and Kapetanovic MC

Rheumatology. Published: 13 July 2019. doi: 10.1093/rheumatology/kez273

© The Author(s) 2019.

■目的

スウェーデンのRA患者に関する本研究の目的は、持続的寛解（SR）の経年傾向、つまり少なくとも2回連続してDAS28 <2.6で少なくとも6ヵ月間持続する患者の割合を調査することである。

■方法

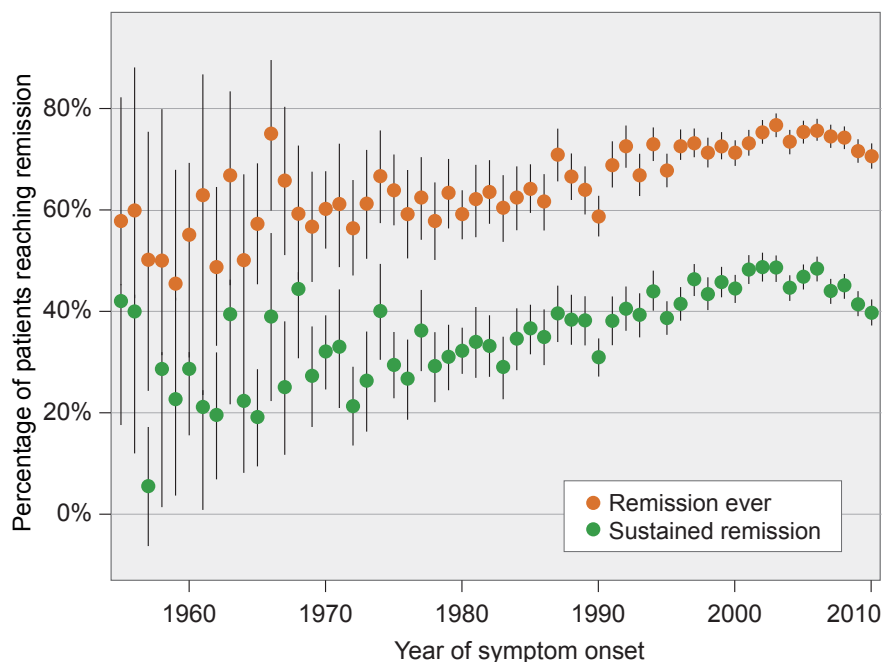
2012年までにスウェーデンのRheumatology Quality registerに登録され、少なくとも3回の登録来院を認めたすべての成人RA患者は合計29,084例であった。発症年は1955年以降の範囲であったが、解析の一部は1994年から2009年の間に発症した患者のみを対象とした。患者の95%が1987年のACRによるRA分類基準を満たしていた。過去10年と比較して10年ごとにSRに達するオッズ比をロジスティック回帰により算定し、発症の個々の年数を生命表分析と比較した。

■結果

1980年代、1990年代、2000年代に発症した患者では、それぞれ35.0、43.0、45.6%がSRに達し（各増加について $P < 0.001$ ）、SRのオッズ比は10年ごとに以前よりも高かった。SRに到達するためのハザード比は、1994年から2009年まで前年と比較して1.15（95% CI 1.14, 1.15）であった（図）。2009年に発症してから5年後には患者の45.3%がSRに達したのに対して1999年発症では15.9%であった。

■結論

スウェーデンではRA患者におけるSR到達率が増加したという明確な経年傾向が存在する。この傾向の多くは、より早期の診断と治療開始およびtreat to targetア



【図】発症年後の層別DAS28寛解率

各発症の暦年以降レジストリへの登録後にDAS28寛解したことがある、またはSRに達した患者の割合を示す。エラーバーは95% CIを表す。寛解したことがあるとは、経過観察中の任意の時点でDAS28 <2.6の患者。SR：持続的な寛解。

プローチを推奨する国内および国際的なガイドラインの順守を反映していると考えられる。

■コメント■

歴史的に考えるとメトトレキサートの使用開始、その後の生物学的製剤や分子標的薬の登場によって持続的寛解が達成される割合が増加していることが示唆される。一方で、2009年以降に発症した患者でも半数以上は持続的な寛解に達していない。持続的な寛解を維持するには、一旦寛解に達した後も注意深い観察に基づいた管理を実施する必要があると考えられる。

大阪リハビリテーション病院整形外科 西坂 文章

関節リウマチ診断後の膝および股関節人工関節置換術の生涯リスク：英国の13,961例の患者コホートからの知見

Lifetime risk of knee and hip replacement following a diagnosis of RA: findings from a cohort of 13 961 patients from England

Burn E, Edwards CJ, Murray DW, Silman A, Cooper C, Arden NK, Pinedo-Villanueva R, and Prieto-Alhambra D

Rheumatology 58 : 1950-1954, 2019

© The Author(s) 2019.

■目的

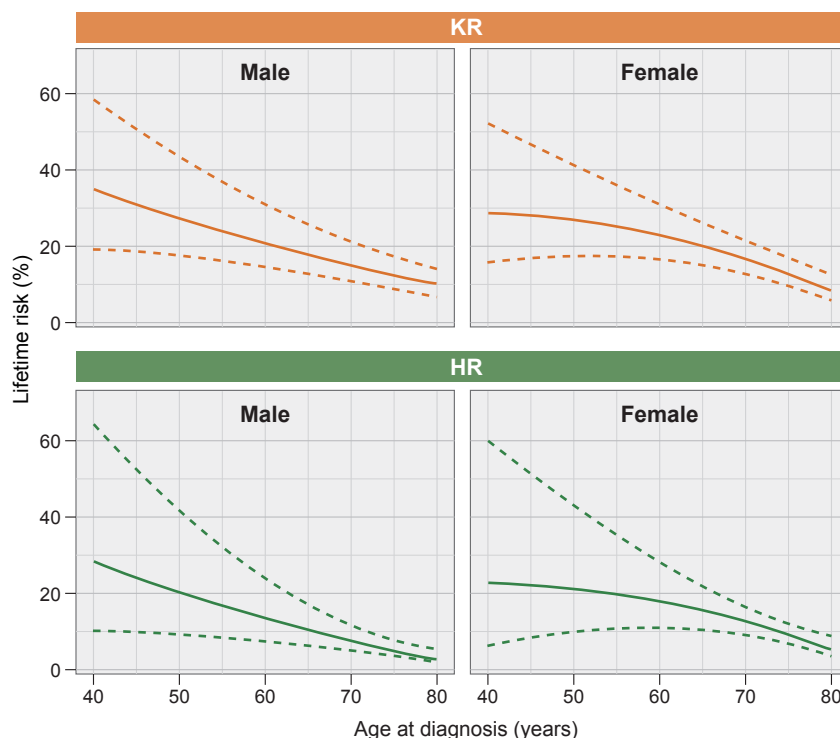
過去数十年にわたって関節リウマチ (RA) のマネジメントに大きな進歩があり、多くの効果的な疾患修飾薬が導入され、診断と治療の両方の戦略が改善された。その結果、近年一般集団では膝と股関節の人工関節置換率が増加しているが、RA患者の置換率は比較的安定している。しかしRAのマネジメントの改善により膝と股関節の置換リスクが一般集団のリスクにまで低下したのか、依然として高いのかは不明である。したがって、この研究ではRAの診断後の膝および股関節人工関節置換術の生涯リスクを推計した。ちなみに、英国における一般集団の人工関節置換の生涯リスクは、50歳男女でそれぞれ、膝関節は8と11%、股関節は7と11%である。

■方法

分析は、英国国民保健サービス (NHS) から定期的に収集されたデータを使用して行った。RAの診断はプライマリケアの記録を使用して特定され、リンクした病院の記録で膝と股関節の人工関節置換術を調査した。パラメトリック生存モデルは、説明変数として年齢、性、チャールソン併存疾患スコア、社会経済状態、BMI、喫煙状態を含め最大15年間の追跡調査に適合した。決定モデルを使用して生存モデルを組み合わせて推定することにより生涯リスクを推計した。

■結果

RAと診断され研究に含まれたのは13,961例であった。膝関節および股関節人工関節置換術の生涯リスクは、平均的な患者プロファイル (他の併存疾患のない64歳の非喫煙女性、BMI27および社会経済的にトップ1/5) のRAと診断後、22% (95% CI : 16~29%) および17% (95% CI : 11~26%) と推定された。若年時に診断され



【図】膝および股関節の人工関節置換術の生涯リスクに対する年齢と性の部分的な影響
破線は95%信頼区間。HR：股関節人工関節置換術；KR：膝関節人工関節置換術。

た患者の生涯リスクは高かった (図)。

■結論

RAと診断された患者の膝および股関節人工関節置換の生涯リスクは一般集団の約2倍であった。これらの調査結果は、長期予後と医療リソースの使用についてのより良い理解を可能にし、タイムリーな診断と効果的な治療の重要性を強調するものである。

■コメント■

平均的なプロファイルのRA患者であっても、なお一般集団の約2倍の股関節または膝関節の人工関節置換術リスクが認められたことは、患者の長期予後を考える上で重要な情報であると考えられる。

近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科 神谷 正人

骨芽細胞に発現している *Panx3* は出生後の骨リモデリングに必須ではない

Osteoblast-specific expression of *Panx3* is dispensable for postnatal bone remodeling

Yorgan TA, Peters S, Amling M, and Schinke T

Bone 127 : 155-163, 2019

© 2019 The Authors.

背景

骨芽細胞は骨形成に関わる重要な細胞群であり, Runx2 や Osterix といった転写因子や Wnt, BMP, ヘッジホッグ, Notch シグナルといった様々な液性因子によって骨芽細胞分化は制御されている。G タンパク質共役型受容体 (GPCR) などの細胞膜受容体は古くから創薬の主要な分子標的であるが, 骨芽細胞に発現している細胞膜受容体の基礎研究およびこれらを標的とした創薬の開発は未だ発展段階にある。

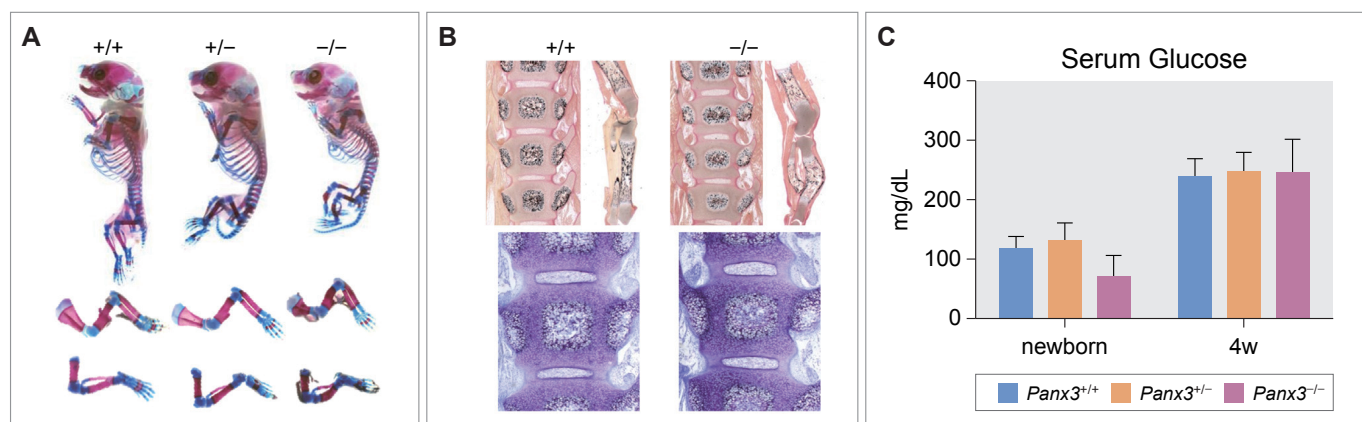
方法と結果

著者らは, 頭蓋骨由来の骨芽細胞を用いて分化5日目と12日目の間における遺伝子発現を網羅的に調べたところ, 分化過程で発現の高い100種類程の遺伝子を見出した。これら遺伝子の中から, 脊椎や大腿骨, 頭蓋骨など骨での発現が高い *Panx3* に著者らは注目した。骨芽細胞において, *Panx3* の遺伝子発現は骨芽細胞分化が進むにつれて著しく上昇した。一方で, *Panx1* は全身で, *Panx2* は視床下部で発現が高く, 骨芽細胞分化に伴う遺伝子の発現上昇は観察されなかった。

そこで骨芽細胞における *Panx3* の生体内における役割を調べるために, 著者らは骨芽細胞特異的 Cre (*Ranx2*-

Cre) マウスと *Panx3*-floxed (*Panx3^{fl/fl}*) マウスを交配して産出した骨芽細胞特異的 *Panx3* 欠損マウスを用いて, *in vivo* 解析を行った。この骨芽細胞特異的 *Panx3* 欠損マウスは正常に生まれ, 肉眼的な異常は観察されなかった。次に大腿骨の μ CT 解析より, 野生型マウスと *Panx3* 欠損マウス (24週齢, 雌) の間で, 海面骨のパラメータ (骨量, 骨梁数, 骨梁幅) に差はなかった。また, 椎骨における骨パラメータや骨リモデリングに関するパラメータ (破骨細胞数, 破骨細胞面, 骨細胞数, 骨芽細胞数, 骨芽細胞面, 骨形成速度) も変わらなかった。しかし, 皮質骨幅は *Panx3* 欠損マウスでやや減少していた。

続いて著者らは, CMV-Cre マウスと *Panx3^{fl/fl}* マウスの交配より, 全身で *Panx3* を欠損したヘテロ (*Panx3^{+/-}*) マウス, さらにホモ欠損 (*Panx3^{-/-}*) マウスを作製した。*Panx3^{-/-}* マウスの30%は出生後早期に死亡したが, 生き残った *Panx3^{-/-}* マウスは24週齢まで異常なく成長した。この生存した *Panx3^{-/-}* マウスを解析したところ, 4週齢, 雌および24週齢, 雄の椎骨における海面骨の構造パラメータ (骨量, 骨梁幅, 骨梁数) は野生型マウスと変わらなかった。また, 24週齢, 雄の大腿骨における皮質骨の骨量, 骨梁幅は変化しなかったものの, 大腿



【図】新生児期における *Panx3* 欠損マウスの解析

A: 出生直後 (P3) の野生型 (*Panx3^{+/+}*), *Panx3* ヘテロ欠損 (*Panx3^{+/-}*) および *Panx3* ホモ欠損 (*Panx3^{-/-}*) マウスの二重染色透明骨格標本。アルシアンブルー/アリザリンレッド染色。 **B:** 新生児期における *Panx3^{+/+}* マウスおよび *Panx3^{-/-}* マウスの椎骨および下肢の末脱灰薄切片。上: von Kossa / van Gieson 染色。下: トルイジンブルー染色。 **C:** *Panx3^{+/+}*, *Panx3^{+/-}* および *Panx3^{-/-}* マウスの新生児期および4週齢における血清グルコースレベル。

Keywords パネキシン, 骨芽細胞, グルコース代謝, 軟骨内骨化

[本文目次](#)

骨長はPanx3^{-/-}マウスで低下傾向にあった。

Panx3ヘテロマウス同士の交配から産まれる子孫について、出生前の胎児期 (E19.5) および出生直後 (P3) の対立遺伝子頻度について調べたところ、E19.5ではメンデルの遺伝法則に従ったが、P3ではPanx3^{-/-}の割合が有意に低かった。また出生直後 (P1) のPanx3^{-/-}マウスは長骨が短く著しい形態異常 (図A) および軟骨内骨化の欠陥を呈した (図B)。また、Panx3^{-/-}新生児マウスは血清グルコース濃度が低く (図C) 低血糖症となっていたことから、このことが生存率低下の原因であることが示唆された。さらにE19.5のPanx3^{-/-}マウスはコネキシン46の遺伝子 (*Gja3*) の有意な発現低下およびグルコーストランスポーター1の遺伝子 (*Slc2a1*) の発現上昇を観察した。一方で、骨芽細胞マーカーや破骨細胞マーカーの遺伝子発現に差はなかった。

■結論

骨芽細胞に発現しているPanx3は成熟マウスの骨恒常性の維持に重要ではないことが明らかとなった。一方でPanx3は新生児マウスのグルコース代謝および軟骨内骨化に関わっていることが示唆された。

■コメント■

新生児期のグルコース代謝や軟骨内骨化において、骨芽細胞で発現しているPanx3の詳細な分子機構の解明が今後期待される。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 佐々木 文之

力学的刺激感受性 Piezo1 チャンネルは骨形成のために必要である

The mechanosensitive Piezo1 channel is required for bone formation

Sun W, Chi S, Li Y, Ling S, Tan Y, Xu Y, Jiang F, Li J, Liu C, Zhong G, Cao D, Jin X, Zhao D, Gao X, Liu Z, Xiao B, and Li Y

eLife 8, 2019

© 2019, Sun et al.

背景

骨は力学的な刺激を受け、発生、成長、そして、その恒常性を維持している。運動など力学的刺激が大きくなれば、それに耐えるために骨は丈夫になり、寝たきりなど力学的刺激が小さくなれば、骨は弱くなる。しかしながら、骨における力学的刺激を感受する分子メカニズムは、不明な点がいまだ多いのが現状である。

方法と結果

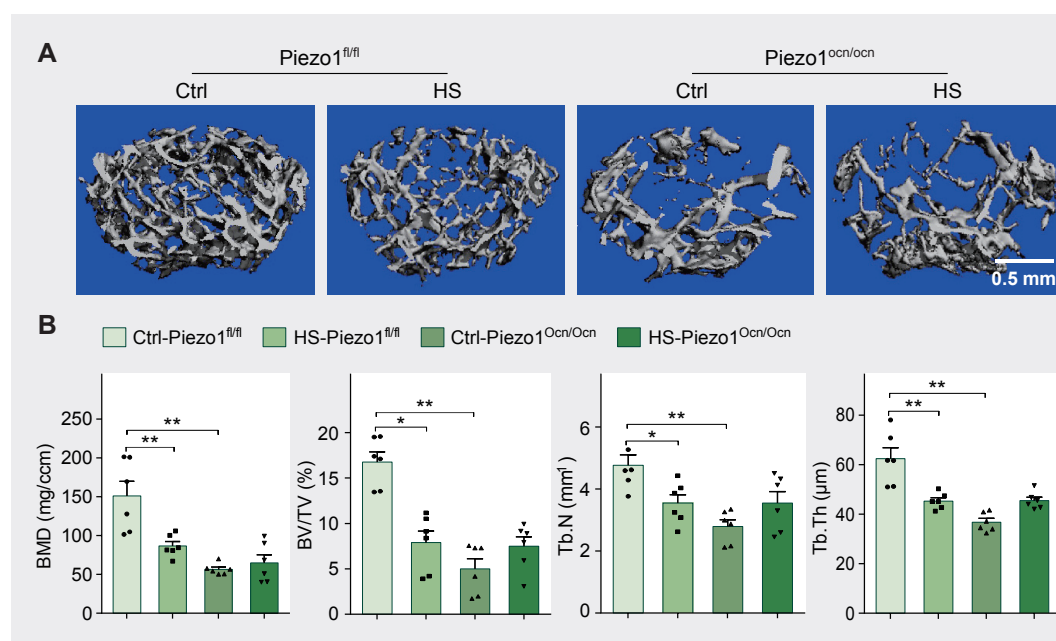
本研究では、様々な細胞において力学的刺激を感受しているチャンネルと考えられている Piezo1 に着目した。生体において Piezo1 は骨に強力に発現し、細胞レベルで骨芽細胞にその発現が強いことが見出された。そこで、オステオカルシン Cre マウスを用いて後期骨芽細胞系譜特異的な Piezo1 欠損マウス (Piezo1^{Ocn/Ocn}) が作出された結果、骨量や骨梁構造の顕著な低下が見出された。骨形態計測の解析から、骨形成の低下がこの表現型を呈する原因であることが明らかになり、Piezo1^{Ocn/Ocn} マウスでは、骨芽細胞の分化を示す *Alp*, *Bglap*, *Colla1* などの遺

伝子発現も著明に低下していた。

また、力学的な刺激に対する作用を明らかにするため、尾部懸垂モデルを用いて微小重力の影響を確認したところ、コントロールマウスで骨量や骨梁構造の著明な低下が誘導される (図 A) 一方で、Piezo1^{Ocn/Ocn} マウスでは、これらに変化が見出されなかった (図 B)。さらに、微小重力環境において Piezo1 自体の発現が低下することも見出され、同時に骨芽細胞の分化も低下することが確認された。

一方、運動によって力学的刺激を加えた場合、興味深いことに Piezo1 の発現が上昇することが見出された。そして、骨芽細胞の分化を示す遺伝子群の上昇も認められた。この表現型は細胞レベルでのシェアストレス実験でも同様の結果が再現された。

さらに、著者らは Piezo1 の発現が骨粗鬆症患者の骨組織で低下していることを確認した。そして、Piezo1 発現と骨芽細胞分化のマーカーである *Alp*, *Bglap*, *Colla1* の発現が相関することを見出した。一方、*Ctsk*



【図】微小重力における Piezo1 の役割

生理的な条件下で、Piezo1^{Ocn/Ocn} マウスは著明な骨量や骨梁構造の低下が見出される。そして、微小重力環境では、コントロールマウスで誘導される骨量や骨梁構造の低下が、Piezo1^{Ocn/Ocn} マウスでは見られない (図: マイクロ CT 解析)。Piezo1^{Ocn/Ocn}: 後期骨芽細胞系譜特異的な Piezo1 欠損マウス (オステオカルシン Cre マウス)。HS: 微小重力環境の影響を観察できる尾部懸垂モデルマウス。

やMMP9など破骨細胞分化を示す分子との相関は見られなかった。また、骨細胞の代表的な発現分子である*Dmp1*や*Sost*ともPiezo1の発現は相関しなかった。これらの結果から、マウスおよびヒトにおいて、Piezo1の発現変化が骨形成を制御している可能性が示唆された。

■結論

Piezo1チャネルは、骨芽細胞による骨形成において重要な役割を担っている。

■コメント■

骨における力学的刺激に応答する分子メカニズムとして、骨細胞が発現する*Sost*による骨芽細胞の制御が明らかにされ、現在、骨粗鬆症の抗体医療へと繋がっている。しかしながら、骨における力学的刺激を感受する分子メカニズムは、いまだに多くの謎が残されている。本研究は、Piezo1チャネルが骨芽細胞による骨形成に関与していること、また、力学的刺激を感受している可能性を生体レベルで示した重要な報告である。その一方で、力学的刺激の変化によってその分子発現自体が著明に変化することを鑑みると、他の力学的刺激を感受する分子による制御機構下にPiezo1チャネルがおかれていることが推測できる。力学的刺激を感受する分子メカニズムの解明は、その分子機構が治療標的と成り得るため、今後本領域研究の発展に期待がかかる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学 中島 友紀

ミトコンドリア呼吸の抑制は成長板軟骨の低酸素耐性獲得に重要である

Suppressing mitochondrial respiration is critical for hypoxia tolerance in the fetal growth plate

Yao Q, Khan MP, Merceron C, LaGory EL, Tata Z, Mangiavini L, Hu J, Vemulapalli K, Chandel NS, Giaccia AJ, and Schipani E

Developmental Cell 49:748-763.e747, 2019

© 2019 Elsevier Inc.

■背景・目的

ヒトの大部分の骨を形作る内軟骨性骨化は、成長板軟骨が重要な役割を担う。成長板軟骨は無血管組織であることから、軟骨細胞は低酸素環境下で生存し機能する。低酸素環境下の細胞では、低酸素環境適応因子HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 α) が活性化し、様々な生物反応を誘導することで過酷な低酸素環境に適応することが可能となる。ノックアウトマウスの解析から、成長板軟骨の生存にはHIF-1 α が重要であることが明らかとなっているが、その詳細な作用メカニズムは不明である。本研究ではHIF-1 α により阻害されるミトコンドリア呼吸に着目し、軟骨細胞が低酸素環境ストレスに適応する分子メカニズムの解明を行った。

■結果

1. ミトコンドリアDNAの機能および維持に重要なミトコンドリア転写因子A遺伝子 (mitochondrial transcription factor A: TFAM) を、四肢の間葉系幹細胞で特異的に欠損させたPrx1-Cre;TFAM^{fl/fl}マウス (以下TFAMマウス) を作製した。TFAMマウスのミトコンドリア膜電位は、コントロールTFAM^{fl/fl}マウス (以下CTRLマウス) に比較して著明に低下していた。

2. TFAMマウスはCTRLマウスに比較して四肢の長さが有意に短縮していた。TFAMマウスの軟骨細胞の増殖に変化は見られなかったが、肥大化が遅延していた。

3. 低酸素状態のマーカーであるEF5を用いて成長板軟骨における低酸素環境の検出によりCTRLマウスでは成長板軟骨の内部に広範な低酸素領域を認めたが、TFAMマウスの成長板軟骨では低酸素領域が全く検出されなかった。

4. 内軟骨性骨化におけるHIF-1 α とミトコンドリア機能の相関性を明らかにするために、HIF-1 α のシングルノックアウトマウス (以下HIF1マウス) およびHIF-1 α とTFAMのダブルノックアウトマウス (以下TFAM/HIF1マウス) を作製した。HIF1マウスでは、成長板軟骨の重度な形成障害と四肢の短縮が認められたが、TFAM/HIF1マウスではこれらの異常が一部回復していた (図AB)。

5. 組織学的検討の結果、HIF1マウスの成長板軟骨の

内部では軟骨細胞の層構造が乱れており、Col2a1が検出されない無細胞領域 (図B矢印) が見られた。一方、TFAM/HIF1マウスではこれらの異常は回復していた (図BC)。

6. HIF1マウスの成長板軟骨ではTUNEL染色陽性のアポトーシス細胞が多数検出されたが、驚くことにTFAM/HIF1マウスの成長板軟骨ではアポトーシスはほとんど検出されなかった (図D)。

7. CTRLマウス、HIF1マウスおよびTFAM/HIF1マウスより初代培養軟骨細胞を採取し、エネルギー代謝の解析を行った。その結果、低酸素環境におけるATP産生量およびATP/ADP比率はマウス間で差は見られなかった。

8. CTRLマウスの軟骨細胞では、低酸素環境下において解糖系の亢進による乳酸産生の増加が観察された。HIF1マウスでは解糖系が抑制されており乳酸の増加は見られなかったが、TFAM/HIF1マウスでは乳酸の産生量はCTRLと同程度にまで回復していた。しかし、TFAM/HIF1マウスではグルコースの取り込み量および乳酸脱水素酵素LDHAの発現量に変化は見られず、NADHが増加していたことから、解糖系の反応が亢進していると考えられた。

9. CTRLマウスとHIF1マウスでミトコンドリア膜電位に差は見られなかったが、TFAM/HIF1マウスでは、ミトコンドリア膜電位が顕著に減少していた。一方、ミトコンドリアのサイズはマウス間で差は見られなかった。

10. CTRLマウスの成長軟骨内部で見られた低酸素環境は、HIF1マウスでさらに亢進していたが、TFAM/HIF1マウスでは低酸素領域は全く検出されなかった。

11. TFAM/HIF1マウスのミトコンドリアにおける酸素消費量は、HIF1マウスに比較して顕著に低下していた。

■結論

成長板軟骨の内部で見られる低酸素環境下において、軟骨細胞はHIF-1 α を介してミトコンドリア呼吸を抑制することでミトコンドリアの酸素消費を低下させる。その結果、成長板軟骨内部における低酸素状況の悪化が阻止され、軟骨細胞は低酸素によるアポトーシスを回避し、

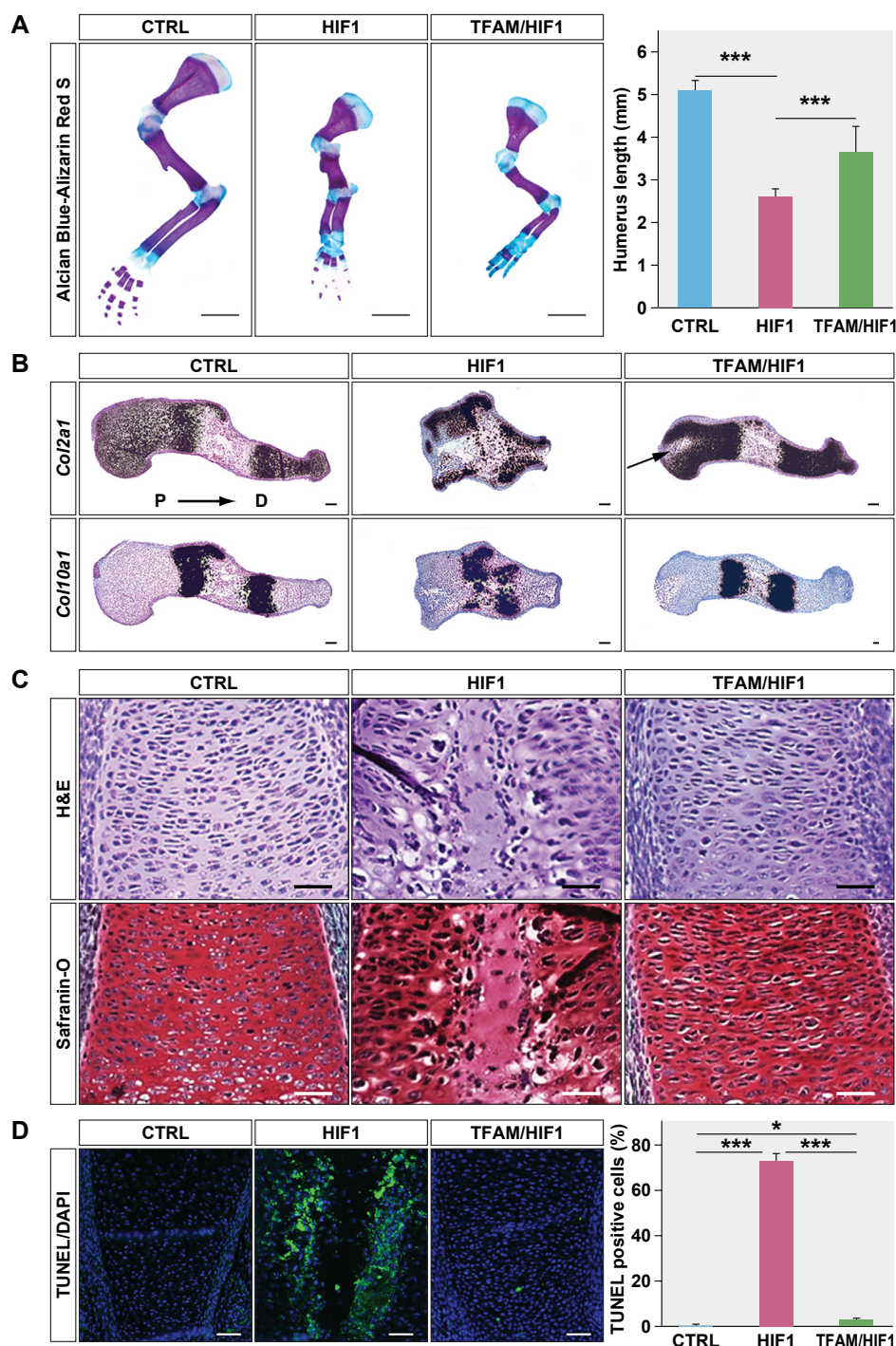
生存することが可能となることが明らかとなった。

■コメント■

成長板軟骨細胞がエネルギー代謝を巧妙に調節することで、低酸素環境でも生存することを証明した論文である。近年は分子生物学を主体とする遺伝子発現解析が主

流であるが、本研究のような細胞の活動を根本で支える代謝に焦点を置いた研究も重要であることを再認識させる研究である。軟骨および骨代謝研究の多くは通常の酸素濃度で行われているため、多くの研究者は骨・軟骨細胞の本質を見逃しているのかもしれない。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二



【図】コントロールマウス(CTRL)、HIF-1遺伝子ノックアウトマウス(HIF1)およびTFAM遺伝子とHIF-1遺伝子のダブルノックアウトマウス(TFAM/HIF1)の成長板軟骨(ABC)HIF-1遺伝子ノックアウトマウスで観察された四肢の短縮や成長板軟骨の異常は、HIF-1/TFAM遺伝子のダブルノックアウトマウスにより回復した。(D)HIF-1遺伝子ノックアウトマウスではTUNEL染色陽性のアポトーシスが多数観察されたが、HIF-1/TFAM遺伝子のダブルノックアウトマウスにより回復した。

抗スクレロスチン抗体は重症骨形成不全症モデルマウス: oim/oim において長管骨の骨折を抑制する

Sclerostin antibody reduces long bone fractures in the oim/oim model of osteogenesis imperfecta

Cardinal M, Tys J, Roels T, Lafont S, Ominsky MS, Devogelaer J-P, Chappard D, Mabileau G, Ammann P, Nyssen-Behets C, and Manicourt DH

Bone 124 : 137-147, 2019

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

3型骨形成不全症 (Osteogenesis imperfecta: OI) は小児期から骨強度の低下により骨折を高頻度に認める遺伝性疾患である。1型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖の完全欠損により作成された3型 OI のモデルマウスである oim/oim に対して抗スクレロスチン抗体 (Scl-Ab) を投与すると椎体骨の骨強度が改善し、軸骨格の骨折頻度が低下することが既に報告されている。実際のヒトの症例では長管骨の骨折が多く、QOL の低下を惹起する主因となっているが、これまでに長管骨の骨折に関するモデルマウスでの検討はなされていない。そこで今回は Scl-Ab が長管骨の骨折に与える影響を検討した。

方法

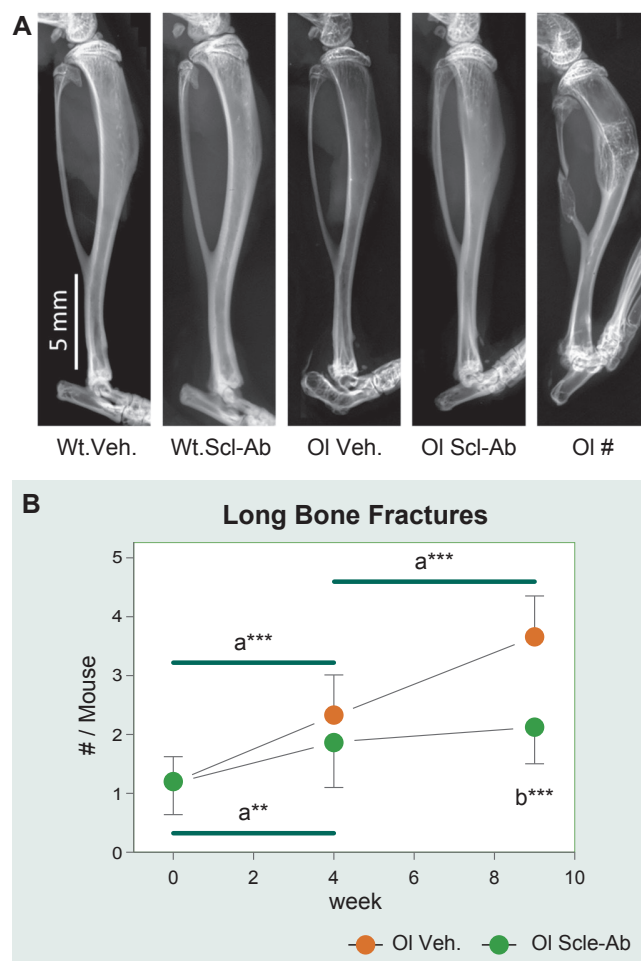
oim/oim: OIマウス, 野生型 (WT) マウスそれぞれに Scl-Ab (50 mg/Kg) または基剤 (Veh) を1週ごとに9週間にわたって腹腔内に投与し、投与後の長管骨における新規骨折数, および形態学的変化, 力学特性変化について検討を行った。

結果

Scl-Ab は OIマウスの長管骨での骨折頻度を低下させた (マウス1個体あたり 3.6 ± 0.3 vs 2.1 ± 0.8 箇所) (図)。また, OIマウスでは Scl-Ab 投与により脛骨骨幹中央部の皮質骨幅 (42%), 骨密度 (28%), 最大荷重 (86%), 破断エネルギー (184%), 剛性 (172%) の増加を認めた。また同様の効果が WTマウスでも確認された。ナノインデンテーション法を用いた骨組織の弾性評価では, Scl-Ab によって OIマウス, WTマウスともに骨組織弾性率が軽度ではあるが増加した。その一方で骨組織硬度は WTマウスでのみ13%増加し, 同様の効果は OIマウスでは認められなかった。

結論

3型 OIモデルマウス (oim/oim) において, Scl-Ab の投与により骨基質の組成は当然変化しないものの, 骨量, 骨密度, 骨構造および力学的強度が改善し, 長管骨の骨折率が減少した。Scl-Ab は重症 OI患者においても長管骨骨折率を減らす可能性がある。



【図】抗スクレロスチン抗体の長管骨新規骨折発症率への影響

A: 脛骨, 腓骨のX線画像。骨折 OIマウス (OI#) では骨構造の連続性が途絶え, 仮骨形成, 骨変形を認める。 **B:** 3型骨形成不全症モデルマウス: oim/oim に対する抗スクレロスチン抗体 (Scl-Ab) 投与開始から9週間の時点で, コントロール群の骨折数が205%まで上昇したのに対して, Scl-Ab群では81%の上昇にとどまっていた (b: $p < 0.001$)。

コメント

Scl-Ab が OIモデルマウスで新規椎体骨折抑制効果を有することは既に知られていたが, 長管骨骨折抑制効果に関する検討はなかった。他の骨粗鬆症治療薬に関しては, 2剤 (抗 RANKL 抗体, ラロキシフェン) のみが本研究と同様, Oim/Oimマウスでの長管骨骨折に焦点を当てて薬効を検討されており, 抗 RANKL 抗体では有意差

は認められず (*Connect Tissue Res.* 2010; 51: 123-131), ラロキシフェンでは58%の減少効果を認めた (*Matrix Biol.* 2016; 52-54: 19-28)。Scl-Abが長管骨の形態学的・力学的変化に与える影響は、過去に他のOIモデルマウスを使用した検討では結果が一貫しておらず、これはScl-Abの投与期間のばらつき (4～6週) が一因と考えられる。本研究においても投与後4週の時点ではコントロール群とScl-Ab群で新規骨折数の有意差は出ておらず、この点からもScl-Abの効果を得るには十分な投与期間が必要と想定される。Scl-Abの実臨床における効果に関しては、骨形成不全症1, 3, 4型を対象としたPhase2a臨床試験における骨密度や骨代謝マーカーの変化に関する報告にとどまっている (*J Bone Miner Res.* 2017; 32: 1496-1504)。今後Scl-AbがOI患者においてどの程度の長管骨骨折抑制効果を有するかについての検討が待たれる。また実臨床で使用する場合には、OI患者においても骨粗鬆症患者と同様にScl-Abを1年間のみ使用することで十分な効果が得られるか、または、より長期もしくは継続的な使用が求められるのかといった問題点も今後、明らかとしなくてはならない。

東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 加藤創生・伊東伸朗

WNT3Aは卵巣摘除マウスの歯槽骨修復遅延を改善する

WNT3A accelerates delayed alveolar bone repair in ovariectomized mice

Liu Y, Li Z, Arioka M, Wang L, Bao C, and Helms JA

Osteoporosis International 30 : 1873-1885, 2019.

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

背景と目的

骨粗鬆症が、歯科治療の成績不良リスク因子なのか、実臨床で判断するのは難しい。以下の2つの理由が考えられる。

① 加齢とともに組織修復は遅れるため、骨粗鬆症だから遅いのか分からない。

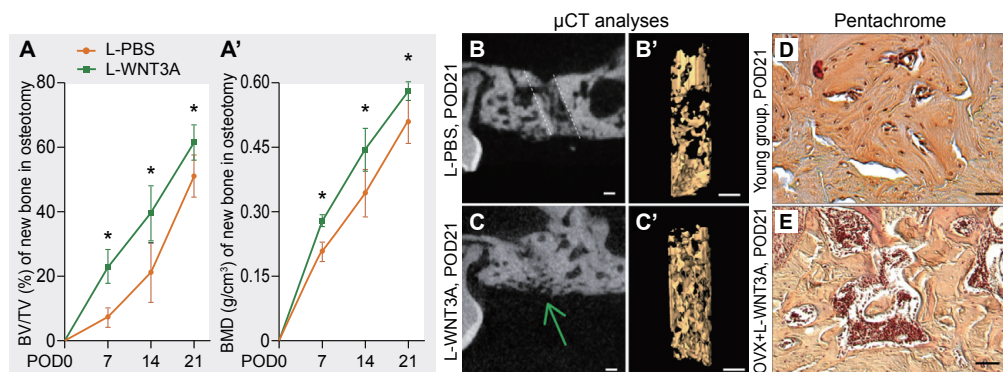
② 歯槽骨修復は数ヵ月から数年かかり、また長管骨や椎体におけるX線のような簡便な検査がない。

本研究では、卵巣摘除(OVX, ovariectomy)マウスを用いて、歯槽骨修復を評価した。さらに、リポソーム内包WNT3A(L-WNT3A)が、歯槽骨形成促進に寄与するのか調べた。L-WNT3AはDhamdhereらが、骨髄細胞の生存延長、分化、生着における有効性を*in vivo*で示している(*PLoS One* 2014)。

方法と結果

骨粗鬆症様表現型を示すOVXマウスにて、両側上顎第1大臼歯(mxM1)抜歯窩の治癒ないしはmxM1治癒部の骨切り後の修復について、 μ CTによる画像評価および組織学的評価を行った。結果、OVX群はSham手術群に比べて、抜歯ないしは骨切りによる歯槽骨損傷の治癒が遅かった。しかしながら十分な時間があれば、歯槽骨損傷は全て治癒した。

次に、L-WNT3Aによる歯槽骨形成促進作用を検証した。骨切り部片側にL-WNT3A、対側にはliposomal PBSをコラーゲンゲルに溶解し局所投与した。結果、OVXマウスにおいて、L-WNT3Aは骨切り部の治癒を早めた(図)。L-WNT3A投与群では、骨切り部にRUNX2発現細胞の増加、Cathepsin K陽性細胞の減少を確認した。



【図】OVX骨吸収モデルにおいて、liposomal WNT3A(L-WNT3A)は骨形成を早めた

1.5ヵ月齢のマウスに、両側上顎第1大臼歯(mxM1)抜歯とともに、OVX(卵巣摘除)手術を行った。3.5ヵ月齢でmxM1部の骨切りを行って以降は、Liposomal PBS(L-PBS)ないしL-WNT3Aを投与した。投与後1, 2, 3週で骨切り部を μ CTおよび組織学的に評価した。

(A, A') 骨切り部新生骨の μ CT経時的評価(骨量BV/TVおよび骨密度BMD)。 (B~C') L-PBSないしL-WNT3Aにて3週治療後の μ CT像。 L-WNT3A群で有意に骨形成促進している。 (D, E) 骨切り3週後の骨組織像。 Bar = 100 μ m。 (D)若齢マウス、(E) OVX手術マウス、骨切りとともにL-WNT3A治療したマウス。 L-WNT3A治療で骨切り部治癒が得られている。

結論

歯槽骨損傷はOVXマウスで治癒遅延し、L-WNT3Aの局所投与で改善した。

コメント

本研究は μ CTで骨量を評価し、閉経後骨粗鬆症モデルであるOVXマウスでは、歯槽骨損傷の回復が遅れ、L-WNT3A投与で早まることを示した。L-WNT3Aは骨切りのタイミングで単回局所投与しているが、薬物動態として最適なのか、本研究モデルでの検証はされていない。

また本研究結果では、L-WNT3Aが臨床上有効なのか、分からない。図のデータによると、L-WNT3Aによる骨形成は、多く見積もっても1週弱ほどしか早まっていない。著者らも認めている通り、マウスではOVXしても骨癒合してしまう。前臨床を謳う割には、モデル動物が不適切である。

新たな治療ターゲットが、よりシビアな状況において威力を発揮するのか、歯科治療の合併症を減らせるのか、骨癒合不全が起こる動物疾患モデルでの検証が待たれる。 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

カテプシンK欠損骨細胞は授乳によって誘導される骨量減少と副甲状腺ホルモンの抑制を阻害する

Cathepsin K-deficient osteocytes prevent lactation-induced bone loss and parathyroid hormone suppression

Lotinun S, Ishihara Y, Nagano K, Kiviranta R, Carpentier VT, Neff L, Parkman V, Ide N, Hu D, Dann P, Brooks D, Boussein ML, Wysolmerski J, Gori F, and Baron R

The Journal of Clinical Investigation 129 : 3058-3071, 2019

© 2019, American Society for Clinical Investigation.

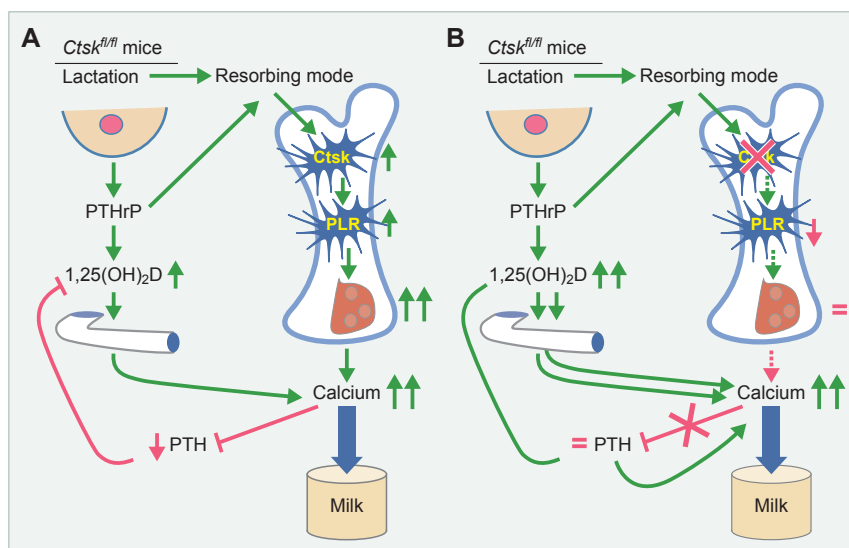
背景

授乳は、乳汁中に十分なカルシウムを供給するために骨量減少を引き起こすことが知られており、このプロセスには破骨細胞による骨吸収だけでなく、骨細胞によるカテプシンK (Ctsk), TRAP, V-ATPaseなどの破骨細胞性骨吸収に関連する遺伝子を介した骨小腔周囲の骨吸収が含まれるが、骨細胞が骨溶解に寄与する正確なメカニズムは不明のままであった。

方法と結果

骨細胞におけるCtskの欠失が、授乳中の骨小腔周囲吸収や破骨細胞分化促進、骨量減少、およびカルシウム代謝に与える影響を調べるため、著者らはCtsk^{fl/fl}マウスと9.6-kb Dmpl-Creマウスを交配した(Ctsk^{oc})。μCTおよび組織形態計測により、骨細胞におけるCtskの欠失は定常状態において皮質骨や海綿骨にほとんど影響を及ぼさなかったことから、授乳における骨への影響を調べた。

後方散乱電子顕微鏡解析によって、骨細胞でのCtskの欠失はvirginマウス大腿骨骨幹部における骨小腔面積や骨細胞数、骨細胞密度への影響は観察されなかった一方、コントロールマウスの授乳で誘導される骨小腔面積と骨小腔周囲長の増加が骨細胞でのCtskの欠失によって抑制されることが明らかにされた。また、コントロールマウスでは授乳により、皮質骨量と皮質骨厚、海綿骨量が有意に低下する一方、Ctsk^{oc}マウスでは観察されなかったことから、骨細胞が発現するCtskは授乳の骨格に対する負の影響に寄与することが明らかになった。骨形態計測の結果、骨細胞におけるCtskの欠失は、授乳によって誘導される破骨細胞数の上昇を阻止し、石灰化面と類骨厚の増加以外、骨形成パラメーターに変化を及ぼさなかった。また、授乳中のPINP量に有



【図】授乳時における骨細胞性骨溶解と骨リモデリング、カルシウム代謝の関係

A: 野生型マウスにおける授乳では、乳腺で起こるPTHrP分泌の増加などによって骨細胞性骨溶解が誘導され、TRAP活性とCtsk発現を増加させ、骨小腔周囲吸収の上昇と骨小腔の拡大に至る。骨細胞の微小環境におけるこれらの変化は、PTHrPおよびRANKL/OPG比の増加をもたらす、破骨細胞分化、骨吸収、および血清カルシウム量が増加する。その結果、PTHrPおよび1,25(OH)₂Dがより上昇して腎臓や腸管に作用し、乳汁へのカルシウム供給とPTH分泌の抑制の両方が引き起こされる。

B: 骨細胞にCtskが存在しない場合、授乳によって骨細胞のTRAP活性やPTHrP発現は促進されるが、骨小腔周囲リモデリングや骨小腔の拡大、RANKL/OPG比、破骨細胞分化は抑制される。骨細胞性骨溶解や破骨細胞分化の低下は、血清へのカルシウム供給を制限する。このことによりPTH量が低下せず、PTHrPとともに1,25(OH)₂D量を上昇させ、腸管からのカルシウム吸収を促進し、骨からのカルシウム供給の制限を補うことで血中と乳汁中のカルシウム濃度が維持される可能性が示された。

意な変化はなく、血清CTX量はコントロールマウスでの授乳により有意に増加した一方、授乳Ctsk^{oc}マウスでは定常状態と同様であった。すなわち、Ctsk^{oc}マウスは授乳によって誘導される骨小腔周囲吸収に加え、破骨細胞分化促進からも保護されることが示された。

そこで、著者らはCtskの欠損が骨細胞の発現する骨リモデリング調節遺伝子の発現に影響するかどうかを調べた。virgin Ctsk^{oc}のマウス骨におけるRANKL mRNA発現量は、virgin Ctsk^{fl/fl}マウスよりも有意に高かった一方、OPG mRNA発現も、virgin Ctsk^{fl/fl}マウスと比較して、virgin Ctsk^{oc}マウスで高かった。また、授乳はCtsk^{fl/fl}マウスでRANKL mRNA発現の著しい上昇を誘導した一方、Ctsk^{oc}マウスでのRANKL発

現は高いままであったが、授乳 $Ctsk^{fl/fl}$ マウスよりも有意に低く、virgin $Ctsk^{ocv}$ マウスと同程度であった。さらに、OPG mRNA発現は $Ctsk^{fl/fl}$ マウスの授乳で変化しなかったが、授乳 $Ctsk^{ocv}$ マウスでは減少した。その結果、RANKL/OPGのmRNA比は、virgin間の比較では変化がない一方、授乳でどちらのマウスでも上昇したが、 $Ctsk^{fl/fl}$ マウスの上昇のほうがより高かった。PTHrP mRNA発現は、virgin $Ctsk^{fl/fl}$ マウスと比較して、virgin $Ctsk^{ocv}$ で高く、さらにこの発現は授乳 $Ctsk^{fl/fl}$ マウスでより上昇した一方、授乳 $Ctsk^{ocv}$ では高いままであった。また、 $Ctsk^{fl/fl}$ マウスでは授乳依存的なTRAP陽性骨細胞の割合上昇が確認された一方、 $Ctsk^{ocv}$ マウスで授乳とは無関係に上昇していた。

授乳はマウスの骨脆弱性を増加させることから、著者らは授乳の骨機械的特性に及ぼす悪影響に対する $Ctsk$ 欠失の効果を調べた。virginでは、骨細胞での $Ctsk$ の欠損は骨の機械的特性にほとんど影響を与えなかったが、 $Ctsk^{fl/fl}$ マウスで授乳によって誘導される最大曲げモーメントおよび破壊モーメントの低下などが授乳 $Ctsk^{ocv}$ マウスでは部分的に抑制されていることが示された。

授乳中、骨細胞におけるPTHrP mRNA発現の増加に加えて、乳腺がPTHrPを産生し、乳汁分泌のためにカルシウムを動員することが知られている。血中PTHrP濃度上昇の結果として、骨に加えて腸管からのカルシウム吸収を介して血清カルシウム濃度を適切に維持するために $1,25(OH)_2D$ 量が上昇する。これらのホルモン調節に対する骨細胞での $Ctsk$ の欠失の影響を調べた。授乳中のコントロールと $Ctsk^{ocv}$ マウスの両方で、血清カルシウム濃度が正常範囲内に維持されていた一方、授乳中のコントロールマウスでは血清PTH量が低下し、血漿PTHrP量が増加したが、 $Ctsk^{ocv}$ ではいずれも変化がなかった。対照的に、 $1,25(OH)_2D$ 量は授乳中のコントロールマウスと $Ctsk^{ocv}$ マウスの両方で著しく有意に増加した。これらのホルモンの変化により血清カルシウム濃度が正常範囲に維持されており、さらに乳汁のカルシウム含有量にも変化は観察されず、コントロールと $Ctsk^{ocv}$ の母マウス由来の仔マウスで海綿骨量に差はなかった。すなわち、骨細胞性骨小腔周囲吸収の減少および破骨細胞数や骨吸収が低下したにもかかわらず、骨細胞における $Ctsk$ の欠損は乳汁を介した仔への正味のカルシウム移動、および骨の発生または恒常性には影響を与えなかった。

■結論

骨細胞での $Ctsk$ 発現は授乳期に観察される骨小腔面積や破骨細胞数の上昇、骨量減少に関わる一方、骨細胞での $Ctsk$ 欠損マウスでも血清中と乳汁中のカルシウム量が正常範囲に維持され、新生仔においても正常な骨格発生が維持された(図)。

■コメント■

骨細胞性骨溶解の授乳時における意義が示された。一方、ヒトでは授乳時に $1,25(OH)_2D$ 量が変化しないことが報告されており、ヒトとマウスでのカルシウム調節機構の違いが示唆された。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 林 幹人

EphrinB2欠損骨細胞におけるオートファジーの増加は二次石灰化の上昇と骨脆弱化に関連する

Increased autophagy in EphrinB2-deficient osteocytes is associated with elevated secondary mineralization and brittle bone

Vrahnas C, Blank M, Dite TA, Tatarczuch L, Ansari N, Crimeen-Irwin B, Nguyen H, Forwood MR, Hu Y, Ikegame M, Bamberg KR, Petibois C, Mackie EJ, Tobin MJ, Smyth GK, Oakhill JS, Martin TJ, and Sims NA

Nature Communications 10 : 3436, 2019

© The Author(s) 2019

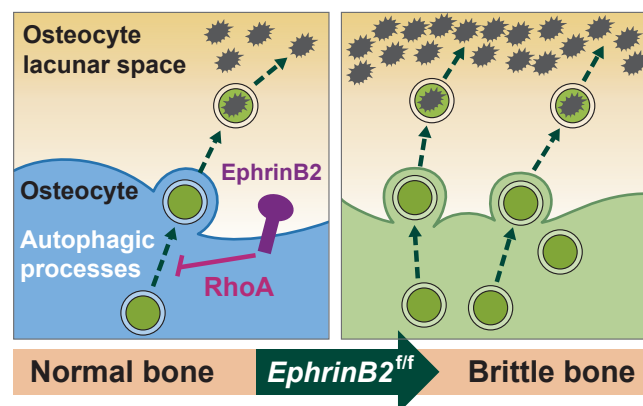
背景

EphrinB2 (遺伝子名: *Efnb2*) は、その受容体である EphB4 と相互作用して骨芽細胞の生存・石灰化に重要であることが報告されてきた一方、骨細胞における機能は解明されてはいなかった。

方法と結果

著者らは、*Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* マウスを作製し、3点曲げ試験を行ったところ、成獣メス *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* 大腿骨において強度低下が示された。すなわち、コントロールよりも低変形で骨折を起こし、平均荷重ひずみ曲線も同様の結果を示した。降伏力、極限力、限界変形が低下し、降伏点以降の変形能の有意な低下が観察された。また、これらの強度低下は、剛性や慣性モーメント、皮質骨の形状とは関係してはいなかった。降伏応力や降伏ひずみ、限界応力、限界ひずみ、靱性などにおいても有意な低下を示し、材料強度が著しく低下していることが示唆された。したがって、メス *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* マウス大腿骨の脆弱性は、骨材料組成の異常によるものであることが示唆された。(これらの変化はオスでは全く観察されなかった。) 実際にメス *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* マウス由来の骨は、皮質骨密度や海綿骨量、骨形成速度、石灰化速度、石灰化面に加え、類骨幅や類骨面、骨芽細胞面、破骨細胞面にも差異をみとめず、骨膜での石灰化速度や石灰化面、さらには骨小腔体積や骨小腔・骨細管ネットワークも正常であった。

続いて、シンクロトン放射光を用いたフーリエ変換顕微赤外分光法を使用して脛骨骨幹部の骨組成を測定した。骨膜表面はモデリングによって皮質骨が拡張する領域であり、連続的な骨形成によって通常は骨膜からの深度を深めるにつれ石灰化率が上昇することから骨膜からの深度を変えて測定することにより、進行中の骨基質の石灰化率を評価できる。石灰化度が増加する3つの領域を測定したところ、コントロールと比較して *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* 骨の平均スペクトルが変化していた。すなわち、リン酸塩と炭酸塩のピークが高く、アミドIのピークは低い一方でアミドIIのピークが高かったことから、



【図】骨細胞が発現するEphrinB2による骨基質の柔軟性維持機構
EphrinB2は骨細胞でのオートファジーを阻害することにより基質小胞放出を抑制し、石灰化を適切に維持して骨脆弱化を防ぐ役割が示唆された。

Dmp1-Cre Efnb2^{f/f} の骨は有意に石灰化度とコラーゲンの凝縮度が高いことが示された。定量化によって、ミネラルの蓄積が加速しており、ミネラル：基質比が有意に増加し、アミドI：II比が有意に低下することがわかり、メス *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* における骨脆弱化の表現型は、急速なミネラル蓄積と炭酸塩置換を含む、より急速な骨基質の成熟、および骨基質内のより迅速なコラーゲン凝縮に関連することが示された。また、著者らは同じ領域で偏光フーリエ変換赤外分光分析を使用して同様の結果を確認した。

EphrinB2欠損によって骨脆弱化を引き起こすメカニズムを同定するため、12週齢の *Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}* マウスとコントロールマウス的大腿骨骨髓を用いてRNAシーケンスを行ったところ、既知の骨細胞特異的および石灰化に関連した遺伝子 (*Dmp1*, *Mepe*, *Sost*, *Phosphol*, *Enpp1*, *Enpp2*, *Fgf23* 等) には変化が検出されなかった一方、特にミトファジーとERファジーに関連した遺伝子の変動が発見された。そこで、骨細胞株Ocy454で *Efnb2* をノックダウンすると、オートファゴソームマーカー LC3 puncta の増加が観察されることがわかった。さらに、リソソーム阻害剤クロロキン処理により LC3-II:I 比が上昇したが、この効果は *Efnb2* ノック

クダウンにより増幅されたことから、EphrinB2欠損骨細胞ではより多くのオートファゴソームが形成されることが示唆された。また、*Efnb2*ノックダウンOcy454細胞は石灰化能も上昇していた。オートファジーの増加が骨細胞による石灰化を促進できるかどうかを検討するため、オートファジー誘導物質ラバマイシンの効果を調べたところ、24時間のラバマイシン処理によってOcy454の石灰化能は上昇することが示された。

透過型電子顕微鏡を使用して*Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}*マウスの骨細胞を観察すると、細胞体は収縮しており、骨小腔に大きな空間が存在していた。一方で、これらの骨細胞は明らかに生存しており、細胞膜の波打ちや細胞表面からの突起、マトリックス小胞の放出が豊富であった。さらに骨細胞の樹状突起は骨細管内の骨基質全体に正常に観察された。また、*Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}*骨細胞にはさまざまな段階のオートファゴソームが豊富に存在し、観察結果からEphrinB2欠損骨細胞で促進されるオートファジーのタイプがERファジーであることが示唆された。

EphrinB2シグナルは、少なくとも部分的にはRhoA-ROCKシグナルを介することが報告されているため、EphrinB2シグナル伝達におけるRhoA-ROCKシグナルの関与を調べた。RhoA阻害剤であるH-1152とY-27632は石灰化を著しく上昇させた。また、H-1152やEphrinB2-FcはLC3 puncta形成に変化を及ぼさなかったが、バフィロマイシンによるLC3 punctaの蓄積に対してEphrinB2-Fcは抑制的に作用した。この現象は、H-1152存在下では観察されなかったことから、EphrinB2はRhoAを介してオートファジーを阻害することが示された。

■結論

骨細胞のEphrinB2はRhoA-ROCK依存的にオートファジーを抑制し、二次石灰化を制限することで、骨基質の柔軟性を保持する(図)。

■コメント■

様々な解析手法によって骨細胞におけるEphrinB2の機能が解明されたが、EphrinB2-RhoAシグナルがオートファジー関連遺伝子の発現を制御するメカニズムや、*Dmp1-Cre Efnb2^{f/f}*マウスの表現型がメスでのみ観察される原因等、さらなる解析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

細胞外リンによるリガンド未結合FGF受容体の活性化はO型糖鎖付加によりFGF23の分解を防ぐ

Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation

Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, and Fukumoto S

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 116 : 11418-11427, 2019

© 2019 the Author(s).

■背景・目的

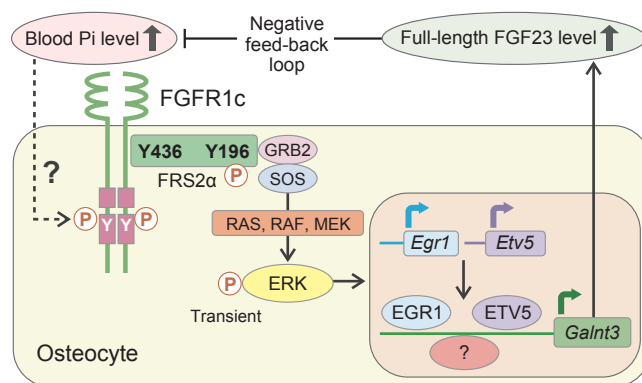
FGF23は骨で産生され血中リンを低下させるホルモンである。FGF23の血中濃度はリン濃度の変化により緻密に調節されている。しかし血中リン濃度の感知によりFGF23濃度がどのようにして調節されるのかその分子基盤は不明である。

■方法・結果

①4週齢のマウスをコントロール食(0.6%リン含有, CP) および高リン食(1.2%リン含有, HP) で2週間飼育した場合, HPマウスではCPマウスに比べて血中の全長生物学的活性型FGF23濃度が上昇していた。しかしながらHPマウスの大腿骨において*Fgf23* mRNA発現には変化が無く, FGF23のO型糖鎖付加を開始させる酵素をコードする*Galnt3* mRNA発現が増加していた。

②FGF23を産生する細胞株が存在しないため, HisタグしたFGF23を過剰発現するUMR106骨芽細胞様細胞を作製し, 低リン(1mM) および高リン(2mM) 培地で培養し, 培養液中の全長, ならびにC末端断片FGF23の濃度を検討した。その結果, 高リン培地ではC末端断片に対する全長FGF23の比率および*Galnt3* mRNA発現が増加していた。また*Galnt3*とFGF23を共発現するとC末端断片に対する全長FGF23の比率が増加した。

③細胞外リンが*Galnt3*発現を高めるメカニズムを検討するために, 高リン処理, あるいは無処理のUMR106でマイクロアレイを行った結果, 高リンによって活性化されることが示されているERKの関連分子*Egr1*, *Etv4*, *Etv5*を同定した。siRNAによりこれらの分子をノックダウンすると, 高リンによる*Galnt3*発現増加がキャンセルされた。④高リンはUMR106細胞のERK1/2のリン酸化を促進した。またERKキナーゼ1/2阻害剤は高リンによる*Galnt3*発現増加を阻害した。⑤高リンによるERK活性化に関わる上流分子を探索した結果, FGFR1が唯一高リンによりリン酸化されることが判明した。FGFR1の二つのサブタイプ(FGFR1b, FGFR1c)のうち, *Fgfr1c*を過剰発現するUMR106細胞を高リン処理するとFGFR1cのリン酸化が促進され, またFGFR阻害剤PD173074, あ



【図】骨細胞によるリンの感知メカニズム

FGFR1cが活性化されるメカニズムは未だ不明であるが, EGR1やETV5などの転写因子がリンによる*Galnt3*発現誘導に必要であることが示された。さらに, 現時点では未知の因子も*Galnt3*発現誘導に関与していると推測される。

るいはsi*Fgfr1*は高リンによる*Galnt3*発現増加およびERKリン酸化を阻害した。⑥古典的FGFR経路を活性化させるFGF2はERKを活性化するが*Galnt3*発現には影響を示さなかった。⑦マウスをHP食で飼育すると大腿骨でのERKリン酸化が増加した。FGFR阻害剤NVP-BGJ398を投与されたHPマウスでは血中リン濃度は上昇していたが, 骨での全長FGF23および*Galnt3*発現増加は認められなかった。⑧骨芽細胞特異的*Fgfr1*欠損マウスではHP食による血中全長FGF23濃度の上昇, ならびに*Galnt3*発現の増加は見られなかった。

■結論

リンによる血中FGF23の濃度調節は, 骨でのFGF23遺伝子の転写ではなく, FGF23のO型糖鎖付加に関与する*Galnt3*の発現増加によるFGF23の分解抑制によって行われることが明らかとなった。

■コメント

高リンによる血中FGF23の濃度上昇がFGF23遺伝子転写促進によるものではなく, FGF23の分解抑制によるものであることを示した興味深い研究である。同様のメカニズムが, リン代謝異常を示し血中FGF23濃度が変動する様々な疾患においても適用されるのかどうか, 治療的観点から今後明らかにされることに期待したい。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

異なる滑膜線維芽細胞サブセットが関節炎における炎症と骨破壊を制御する

Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis

Croft AP, Campos J, Jansen K, Turner JD, Marshall J, Attar M, Savary L, Wehmeyer C, Naylor AJ, Kemble S, Begum J, Dürholz K, Perlman H, Barone F, McGettrick HM, Fearon DT, Wei K, Raychaudhuri S, Korsunsky I, Brenner MB, Coles M, Sansom SN, Filer A, and Buckley CD

Nature 570 : 246-251, 2019

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

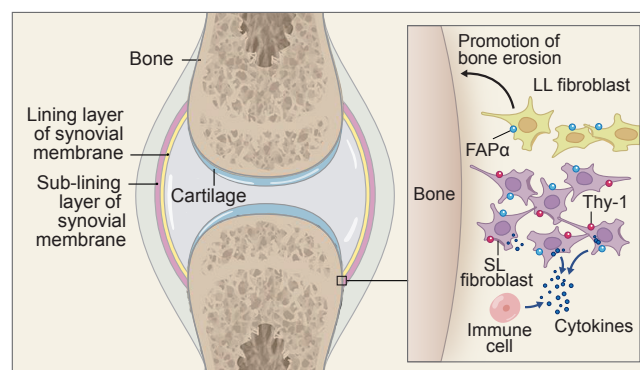
■背景

関節リウマチ (RA) をはじめとした炎症性関節疾患においては、増殖性滑膜炎が特徴である。滑膜組織に存在する細胞として滑膜マクロファージ (A 細胞) および滑膜線維芽細胞 (B 細胞) が知られているが、炎症性関節疾患においては中でも滑膜線維芽細胞の異常な増殖が認められ、関節炎の病態に関与する可能性が示されてきた。これまでに滑膜線維芽細胞にはサブセットが存在することが報告されているが、これらのサブセットがどのように関節炎の病態に関与しているかは不明であった。本研究で著者らは滑膜線維芽細胞の異なるサブセットが炎症及び骨破壊に特異的に関与することを明らかにした。

■方法と結果

まず著者らは二重特異性のジペプチジル・ペプチダーゼおよびコラゲナーゼである線維芽細胞活性化タンパク α (FAP α) が関節リウマチ患者の炎症滑膜組織で高発現していることを示した。FAP 滑膜の lining layer (LL, THY1⁻), sub-lining layer (SL, THY1⁺) 両者に存在しており, podoplanin (PDPN) と共局在していた。血清移入関節炎 (serum transfer induced arthritis, STIA) モデルで検討したところ, FAP α の発現は関節炎の重症度と相関していた。FAP α luciferase-DTR reporter mouse を用いてジフテリア毒素によって FAP α 陽性細胞を除いたマウスでは STIA モデルにおける関節炎および関節破壊の軽減が見られた。このマウスでは炎症性サイトカインや RANKL の発現も低下していた。

滑膜の非血球細胞のシングルセル解析を行ったところ F1-F5 の 5 つのサブタイプに分けることが可能であった。このうち PDPN と FAP α はすべてのサブタイプに発現が見られ, THY1 は F1-F4 に発現しており, F5 には発現していなかった。RA 患者滑膜における滑膜線維芽細胞においても同様のサブタイプに分類可能であることが明らかになった。シングルセル解析の結果から, FAP α ⁺ THY1⁺ 細胞は IL-6, LIF, IL-33, IL-34 などのサイトカインの発現が高く, FAP α ⁺ THY1⁻ 細胞は破骨細胞活性化に関与する CCL9, TNFSF11 や MMP3, 9, 13 の発現が高かった。FAP α ⁺ THY1⁻ 細胞では RANKL の発現も高く, RANKL:OPG 比が高かった。滑膜



【図】2つの異なる滑膜線維芽細胞サブセットが関節リウマチにおいて異なる役割を演じる

滑膜線維芽細胞は関節リウマチにおいて中心的な役割を果たす。滑膜線維芽細胞のサブタイプのうち lining layer (LL) に存在するものは FAP α ⁺ THY1⁻ であり、骨軟骨破壊をつかさどる。一方で sub-lining layer (SL) に存在するものは FAP α および THY1 とともに発現し、炎症性サイトカインなどを産生することで関節の炎症に関与する。図は Wynn TA, *Nature*. 2019 Jun;570(7760):169-170 より引用。

線維芽細胞サブセットの養子移植によって検討したところ, FAP α ⁺ THY1⁺ 細胞は関節の炎症に, FAP α ⁺ THY1⁻ 細胞は骨軟骨破壊に関与していることが示された。

■結論

ヒト RA 滑膜および関節炎モデルマウスにおいて FAP α ⁺ THY1⁺ 滑膜線維芽細胞は炎症を, FAP α ⁺ THY1⁻ 細胞は関節破壊に関与する。

■コメント

過去に THY1 をマーカーにして滑膜線維芽細胞が様々なサブタイプに分類できることは知られていた (Mizoguchi et al., *Nat Commun*. 2018 Feb 23;9(1):789)。本論文は異なる滑膜線維芽細胞がそれぞれ異なった役割を担うことを明らかにした点で新規性が高い。しかし少なくとも炎症が生じればプロテアーゼ産生などを介して軟骨破壊は生じると考えられ、実際に本論文のようにきれいに役割分担が行われているかについては疑問も残る。最近滑膜マクロファージの新たなサブセット及び役割についての研究結果がやはり *Nature* に掲載されており (Culemann et al., *Nature*. 2019 Aug;572(7771):670-675), 関節炎において中心的な役割を果たす滑膜について、今後さらなる知見が集積していくものと考えられる。

東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科 田中 栄

慢性的な心理的社会ストレスは、 β アドレナリン受容体シグナルを介して骨折治癒過程における免疫応答と内軟骨性骨化を抑制する

Chronic psychosocial stress compromises the immune response and endochondral ossification during bone fracture healing via β -AR signaling

Haffner-Luntzer M, Foertsch S, Fischer V, Prystaz K, Tschaffon M, Mödinger Y, Bahney CS, Marcucio RS, Miclau T, Ignatius A, and Reber SO

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 116 : 8615-8622, 2019

© 2019 National Academy of Sciences.

■背景・目的

現代社会における慢性的心理的社会ストレスは、PTSDなど様々な精神疾患のリスクファクターの一つとなっている。PTSD患者は炎症・免疫反応の亢進や高い骨折発生率を示すことが臨床統計学的に示されており、精神疾患と骨代謝とに何らかの相関があることが推察されているが、そのメカニズムは不明である。本研究では心理的社会ストレスを持つ実験モデルマウスを用いて、精神疾患が骨折治癒に及ぼす影響について検討した。

■結果

1. マウスに心理的社会ストレスを負荷するために、実験マウス自身よりも体格が大きく攻撃性の高いマウスと同居させる chronic subordinate colony housing 法で19日間飼育した（以下CSCマウス）。コントロールとして、単独で飼育した single-housed control（以下SHCマウス）を用いた。生理学的行動解析により、CSCマウスはSHCマウスに比較して、心理ストレスの指標となる不安関連行動の回数が増加していることを確認した。

2. CSCマウスではSHCマウスに比較して、胸腺の肥厚が認められるとともに血清中のCXCL1、IL-6およびMCP-1が増加していた。また、骨髓中のLy6G⁺好中球の比率も増加していた。

3. CSCマウスおよびSHCマウス的大腿骨に外科処置を行い、実験的骨折モデルを作製した。外科処置を行って3時間後の急性炎症期のマウスから血清を回収し生化学解析を行った。

その結果、SHCマウスでは血清中のCXCL1、IL-6およびMCP-1の濃度が著明に増加していたが、CSCマウスにおいてはその増加量が有意に抑制されていることが明らかとなった。

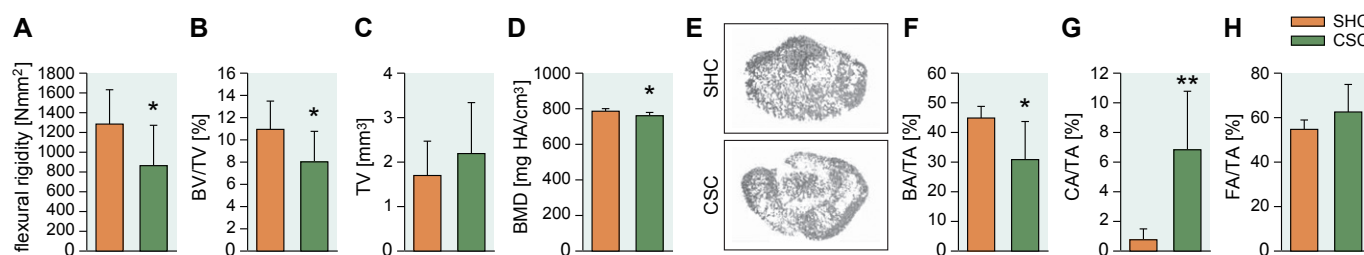
4. CSCマウスおよびSHCマウスの骨折部位の血腫における細胞比率を検討した結果、Ly6G⁺好中球の比率はCSCマウスで高かったが、CD8⁺T細胞はCSCマウスで有意に減少していた。F4/80⁺マクロファージおよびCD19⁺Bリンパ球に変化は見られなかった。

5. CSCマウスにおけるLy6G⁺好中球の増加とCD8⁺T細胞の低下は、骨折3日後でも観察された。

6. 骨折後10日目の仮骨からRNAを採取し、RT-qPCR法により遺伝子発現を検討した結果、CSCマウスの仮骨ではSHCマウスに比較してRunx2、VEGFおよびSox2の発現が低下していることが明らかとなった。CSCマウスの仮骨におけるRunx2、VEGFおよびSox2の発現低下は免疫組織学的検討によっても確認された。

7. 骨折21日後の μ CT解析では、仮骨の大きさに変化は見られなかった。仮骨内の石灰化骨領域と軟骨組織領域の面積を比較した結果、CSCマウスはSHCマウスに比較して石灰化骨領域の割合が低く軟骨組織領域の割合が高いことから、CSCマウスでは内軟骨性骨化が遅延していることが明らかとなった（図）。

8. CSCマウスの新生骨量、骨密度および大腿骨の曲げ剛性はSHCマウスに比較して低下していた（図）。



【図】 心理的社会ストレス負荷マウス(CSC)における骨折治癒不全

コントロールマウス(SHC)および心理的社会ストレス負荷マウス(CSC)における、大腿骨の曲げ剛性(A)、新生骨量(B)、組織面積(C)および骨密度(D)を示す。(E)骨折21日後の代表的なマイクロCT画像。マイクロCT画像から解析した仮骨の総面積における(F)石灰化骨面積の割合(BA/TA)、(G)軟骨組織面積の割合(CA/TA)、および(H)線維組織の割合(FA/TA)を示す。

Keywords 心理的社会ストレス, β アドレナリン受容体, 骨折, 軟骨内骨化, 免疫細胞

[本文目次](#)

9. 免疫組織学的検討の結果、骨折後10日目のCSCマウスおよびSHCマウスの仮骨の軟骨細胞に β アドレナリン受容体が発現していることが明らかとなった。

10. 非選択的 β アドレナリン受容体遮断薬であるプロプラノロールをCSCマウスに投与すると、骨折部位の血腫で観察されたLy6G⁺好中球やCD8⁺T細胞などの免疫細胞比率の異常が改善した。

11. プロプラノロールの投与は、CSCマウスで見られた骨折治癒不全を回復し、新生骨量、骨密度および大腿骨の曲げ剛性もSHCと同程度にまで回復していた。

■結論

心理的社会ストレスは、 β アドレナリン受容体を介して免疫細胞の異常を引き起こすとともに、内軟骨性骨化を抑制することで、骨折治癒を阻害することが明らかとなった。

■コメント■

心理的社会ストレスがアドレナリン受容体を介して骨代謝を負に制御することを証明した興味深い論文である。心理的ストレスが骨折治癒を抑制したメカニズムとして免疫と内軟骨性骨化の異常を示唆しているが、骨芽細胞および破骨細胞も含めた解析が望まれる。また、 β アドレナリン受容体を発現する細胞は多数見られることから、骨折治癒過程でプロプラノロールが標的とする細胞を明確にし、その作用メカニズムを明らかにすることも必要であろう。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 波多 賢二

FOXF2 は乳がん細胞を骨転移細胞へと転換させる

FOXF2 reprograms breast cancer cells into bone metastasis seeds

Wang S, Li G-X, Tan C-C, He R, Kang L-J, Lu J-T, Li X-Q, Wang Q-S, Liu P-F, Zhai Q-L, and Feng Y-M

Nature Communications 10 : 2707, 2019

© The Author(s) 2019

背景・目的

多くの進行性乳がん (BC) は骨に転移して骨格に重篤な合併症を引き起こし、患者のQOLや予後を悪化させる。骨転移の予防、治療を成し遂げるには骨転移の分子細胞メカニズムの解明が必須である。著者らは以前に、間葉系細胞や上皮細胞の分化の制御により組織恒常性の維持に関与する転写因子forkhead box F2 (FOXF2) が骨関連遺伝子 (BRGs) と共にBCに発現し、それが欠損するとBCの内臓臓器への転移が早まることを示している。本研究では、BCの骨転移、特に原発巣のBC細胞が骨転移細胞へと成長し、選択的に骨で増大する過程におけるFOXF2の役割について検討した。

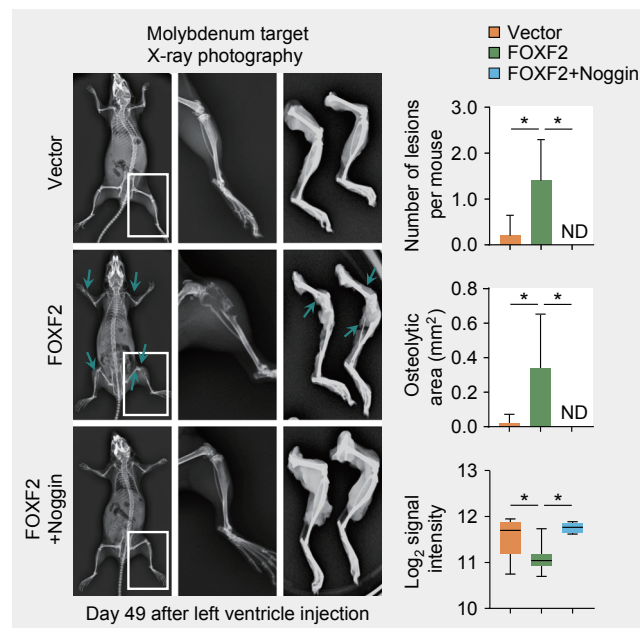
方法と結果

1. ヒトBC細胞株またはヒトBC組織において悪性度の高いbasal-like BC細胞株あるいはtriple-negative BC (TNBC) 組織では悪性度の低いluminal-like BC細胞株あるいはluminal BC組織と比べ、FOXF2の発現が増加した。またluminal BC, TNBCのいずれにおいてもFOXF2高発現群では骨転移が早期に発症する傾向にあった。

2. マウスBC細胞株4T1にFOXF2を導入すると皮下での腫瘍形成が促進され、さらに骨転移能も高まったが、興味深いことに肺、肝臓への転移は減少した。

3. この骨指向性現象をさらに検討するため、ヒトBC細胞株MDA-MB-231およびMCF-7のFOXF2過剰発現株および発現抑制株を作成し、マウス骨芽細胞様細胞MC3T3E1および上皮細胞様細胞BEAS-2Bとの関連を検討した。FOXF2を過剰発現するBCは骨芽細胞への走化性、接着能、骨芽細胞培養上清による増殖促進が増加したが、上皮細胞への走化性、接着能、上皮細胞培養上清による増殖は抑制された。

4. FOXF2過剰発現BC細胞株の培養上清は成熟破骨細胞形成を促進した。破骨細胞形成促進におけるBC細胞のFOXF2発現の役割を評価するため、BC組織におけるFOXF2とBRGs発現量を検討すると、FOXF2発現量とBRGs発現量には相関が認められ、FOXF2, BRGs



【図】乳がん細胞株MDA-MB-231をマウス左心室に接種すると経時的に骨転移巣が形成、増大する。FOXF2発現増強株は骨特異的に転移し骨溶解領域数、骨溶解面積を増加させるが、Noggin投与によってそれらは抑制された。

発現が多いBCでは骨転移が好発することが明らかになった。

5. BRGsの一つであるBMP4とSMAD1転写に対するFOXF2の影響をレポーターアッセイにより検討したところFOXF2はBMP4, SMAD1のプロモーター活性を促進した。

6. BC患者組織を骨以外の臓器への転移を示した群 (NBM) と、骨のみに転移した群 (BOM) に分類した結果、BMP4は原発巣、転移巣のいずれにおいてもNBM群よりBOM群での発現が高かった。SMAD1は原発巣ではNBM群とBOM群とで差はなかったが、転移巣ではBOM群で発現が高かった。

7. SMAD阻害剤NogginはBC細胞と骨芽細胞、あるいは破骨細胞との間に見られた相互関連を阻害した。

8. 骨転移マウスモデルにおいてFOXF2導入BCは骨特異的に転移する傾向にあったが、Noggin投与によ

て骨への転移は抑制された。

9. FOXF2は破骨細胞形成誘導因子であるカテプシンK遺伝子プロモーターに結合し、BC細胞のカテプシンK産生を増加した。BC細胞のFOXF2発現抑制は骨基質への浸潤を抑制したが、カテプシンK発現増強により浸潤能は回復した。またBC細胞のFOXF2発現抑制は破骨細胞形成誘導を抑制したが、カテプシンK発現増強により破骨細胞形成は回復した。

10. カテプシンK高発現BC患者ではカテプシン低発現患者とくらべ、骨転移が好発した。さらにFOXF2高発現、かつカテプシンK高発現乳がん患者が有意に骨特異的転移を示した。

■結論

BCが発現するFOXF2はBMP/SMAD経路やカテプシンKといった骨関連因子の発現を制御することによりBCを骨に近似する細胞様に誘導し (osteomimicry), 骨転移能を促進することが明らかになった。

■コメント■

FOXF2遺伝子は、がんに対しては促進的に作用する、あるいは抑制的な働きを示すとの相反する結果が報告されている。本研究においてもFOXF2の発現増加は骨転移を促進するのに対して、肺や肝臓への転移を抑制するという結果が示されている。したがってFOXF2阻害剤はがん患者の生存により強く影響する内臓臓器への転移を促進する可能性があり、慎重な検討、解釈が必要であろう。

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阻害は筋力とインスリン感受性を改善し、骨量を回復する

RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass

Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, and Ferrari S

The Journal of Clinical Investigation 129 : 3214-3223, 2019

© 2019, American Society for Clinical Investigation.

■背景・目的

骨量や筋量の低下は骨折リスクを増加させる。骨量を回復させる治療が可能となった一方で、筋量低下に対しては十分な治療法が確立されていない。閉経後骨粗鬆症ではreceptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)の発現増加により破骨細胞分化と骨吸収が亢進するが、おとり受容体Osteoprotegerin (OPG)やRANKL中和抗体Denosumab (Dmab)は減少した骨量や骨強度を回復する。近年、OPGがDuchenne型筋ジストロフィーや除神経による筋萎縮を改善することが報告され、RANK/RANKL/OPGシステムを標的とした筋萎縮治療の可能性が示唆されている。本研究では骨・筋萎縮を併発する疾患に対してRANKL阻害が筋萎縮を改善するか検討した。

■方法・結果

1. 閉経後骨粗鬆症患者の骨量、筋量、握力を3年間のDmab投与群、BPs(アレンドロネートとゾレドロン酸)投与群と未治療群で比較した。未治療群に比較しDmab投与群とBPs投与群は骨量の回復を示した。一方、筋量と握力はDmab投与群のみ増加した(図)。

2. 野生型(WT)マウス骨格筋のRANK-RANKL発現を検討した。他組織に比較してRANKLは骨と筋肉に強く発現した。また骨よりは低い、筋肉でもRANKの

発現を確認した。腓腹筋(速筋、主にType II筋繊維)よりもヒラメ筋(遅筋、主にType I筋繊維)にRANK-RANKLは高発現であった。

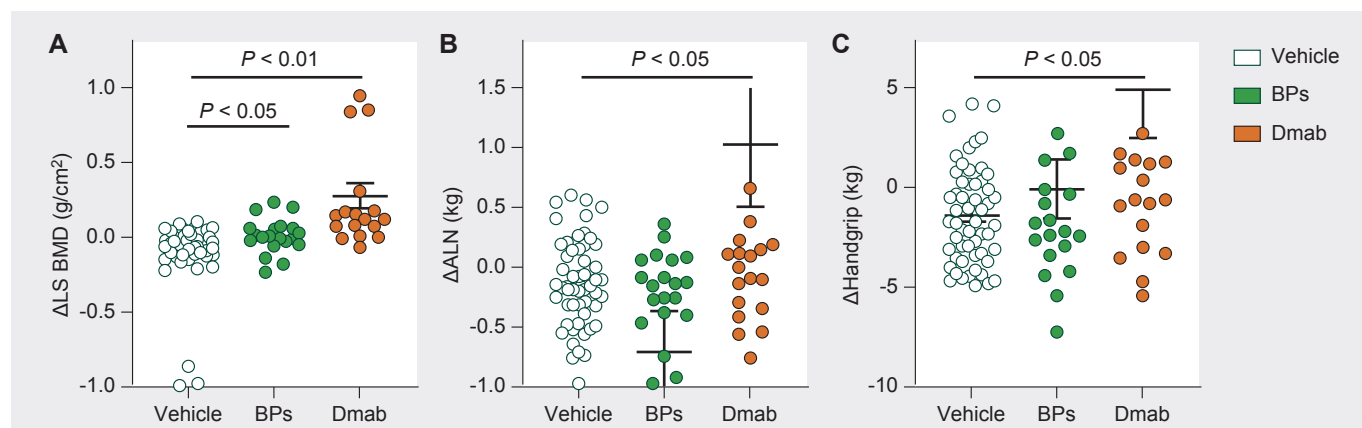
3. *huRANKLTg*⁺マウスは骨量の減少に加え、最大運動速度と握力、自発運動量が低下し、肢の脂肪量が増加した。

4. *huRANKLTg*⁺マウスヒラメ筋組織は炎症性単核細胞の浸潤や壊死の所見が見られ、Type I, II両筋繊維の減少とmyosin I, II mRNA発現が減少した。

5. WTに比べ*huRANKLTg*⁺は脂肪酸酸化関連遺伝子(*Ppara*, *LPL*)の発現が低下し、筋形成抑制遺伝子ミオスタチンや炎症マーカー*Ptp-Rg* mRNAが上昇した。また、*huRANKLTg*⁺は炎症性サイトカインTNF- α やIL-1 β が高値であった。

6. インスリン負荷試験で*huRANKLTg*⁺はインスリン抵抗性を示した。*huRANKLTg*⁺とWTで睪島の数や面積、インスリン分泌に差はなかったが、*huRANKLTg*⁺は筋肉のグルコースの取り込みが低下した。

7. *In vitro*で筋細胞を慢性的にRANKLやインスリンで処理すると、インスリンシグナル活性は低下し、筋細胞のグルコース取り込みが減少した。OPG-Fc添加はイ



【図】閉経後骨粗鬆症患者に対し3年間のBPs、Dmab投与を行なった治療前後の脊椎骨密度(Δ LS BMD)(A)、筋量(Δ ALN)(B)、握力(Δ Handgrip)(C)の変化量。BPs投与群とDmab投与群共に脊椎骨密度は増加するが、筋量や握力はDmab投与群のみ有意な増加を示す。

Keywords RANK, RANKL, OPG, サルコペニア, 筋肉

[本文目次](#)

ンスリン標的遺伝子 *Glut-1*, *Glut-4*, *Fabp4* mRNA 発現を増加させ、NF- κ B 関連炎症マーカー *Tnfa*, *Ccl5*, *Fgf21*, *Ptp-RG* mRNA 発現を抑制し、筋細胞のグルコース取り込みを回復した。

8. RANKL 阻害薬の筋機能への効果を *in vivo* で検討した。OPG-Fc, RANKL 中和抗体 Dmab は *huRANKLTg*⁺ マウスの骨量を回復させるとともに、筋量、最高運動速度、筋力を増加させた。また、OPG-Fc, Dmab の投与で *huRANKLTg*⁺ の筋重量、グルコースの取り込みは増加し、肢の体温の低下も改善した。さらに、OPG-Fc, Dmab 投与はインスリンシグナルに正の効果を示し、*huRANKLTg*⁺ の Type I, II 筋繊維量を WT と同等レベルまで回復した。

9. 5 ヶ月齢 *Pparb* (*peroxisome proliferator-activated receptor beta*) KO マウスでは筋量、筋力、肢の体温低下、Type I 筋繊維の数や面積の減少、インスリン抵抗性が観察され、サルコペニア様の病態を示した。WT に比較して *Pparb* KO マウスの筋肉ではインスリン標的遺伝子が減少していたが、NF- κ B 関連炎症マーカーは増加した。*Pparb* KO マウスへの OPG-Fc の投与は NF- κ B 関連炎症マーカーの発現を抑制し、筋量、筋力、体温とインスリン感受性を回復した。

■結論

RANK/RANKL/OPG システムは骨の恒常性を保つだけでなく、NF- κ B やインスリンシグナルを介して、筋肉代謝調節を行うことが明らかとなった。また、RANKL の発現上昇は骨量減少だけでなく、筋力の低下による骨折リスクを増加させると考えられた。本研究の結果から、RANKL 阻害薬がサルコペニアに対する有効な治療薬となりうる可能性が示唆された。

■コメント■

骨萎縮と筋萎縮との相関関係については以前から推測されていたが、その病態の分子メカニズムは不明な点が多かった。本研究はこれに RANKL が関与するという興味深い論文である。閉経後骨粗鬆症患者での臨床データは著者らの結論を支持するが、症例数が少なくエビデンスとしては物足りない。症例数をさらに増やした研究、あるいは他のモデル、例えば宇宙飛行士に見られる骨および筋萎縮に対する臨床研究の知見を得ることができれば、より一層明確なエビデンスとなると期待される。また RANK/RANKL が筋形成にどのようなメカニズムで関与するのも次の課題であろう。

徳島大学病院矯正歯科 日浅 雅博

薬剤によるRAGE阻害は短期的には中高齢期マウスの骨と筋に異なる影響を及ぼす

Short-term pharmacologic RAGE inhibition differentially affects bone and skeletal muscle in middle-aged mice

Davis HM, Essex AL, Valdez S, Deosthale PJ, Aref MW, Allen MR, Bonetto A, and Plotkin LI

Bone 124 : 89-102, 2019

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

背景

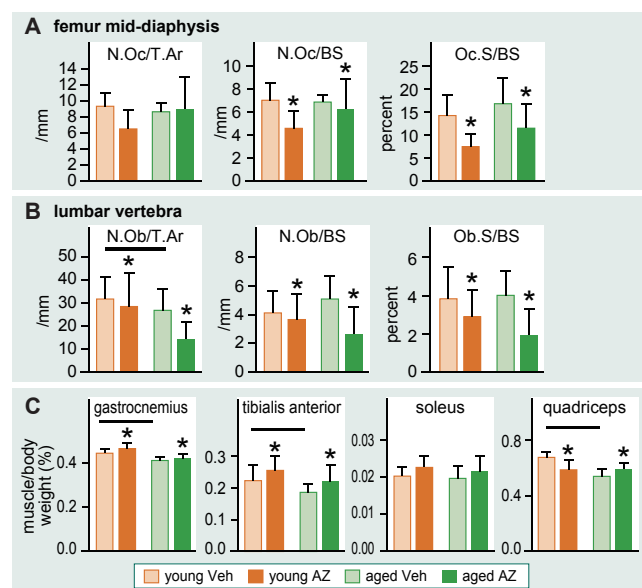
加齢により、組織には持続的かつ軽度の炎症が起こる。この炎症は様々な疾患の原因になることから、抗加齢医学の重要な研究テーマの一つである。骨粗鬆症やサルコペニアといった加齢に伴う骨と筋の機能不全のメカニズムには不明な点が多い。これらの疾患においてはreceptor for advanced glycation end products (RAGE) の慢性的な活性化が認められ、薬剤によるRAGEの阻害が骨と筋を保護することが報告されている。しかし、RAGE阻害の短期的影響は不明である。そこで、著者らはRAGE阻害の短期的影響を検討した。RAGE阻害剤として、アミロイドβなどのRAGEリガンドとRAGEの結合を阻害し、アルツハイマー病治療薬として臨床試験が行われていたAzeliragon* (AZ) を用いた。

方法と結果

まず、4ヵ月齢（若齢）および15ヵ月齢（中高齢）のマウスより採取した骨髓細胞の破骨細胞分化誘導系にAZを添加した。その結果、両方の骨髓細胞で破骨細胞分化が抑制された。これらの骨髓細胞の骨芽細胞分化への影響を解析したところ、前者では石灰化が促進された一方、後者では抑制された。

そこで、AZを28日間マウスの腹腔内に連日投与したところ、若齢と中高齢期両方でわずかに破骨細胞が減少した（図A）。また、腰椎で骨形成パラメーターも低下した（図B）。骨組織の遺伝子発現を解析したところ、破骨細胞のマーカー遺伝子のうちカルシトニン受容体がAZにより発現上昇した。一方、骨芽細胞関連遺伝子ではオステオカルシン、I型コラーゲンの遺伝子発現低下を認めた。マイクロCTにより骨の形態や骨質の解析を行ったところ、一部の骨で骨密度がわずかに減少していた。

次に、AZの全身、特に筋組織への影響を解析した。AZ投与により、若齢マウスも中高齢期マウスも脂肪の減少を伴う体重減少を認めた。体重あたりの筋重量は両方のマウスともに腓腹筋と前脛骨筋でAZ投与による増加を認め、MyodとMyog遺伝子の発現上昇を認めた。しかし、若齢マウスの大腿四頭筋重量はAZにより低下し（図C）、AZを投与した若齢マウスの血清はin vitroの筋細胞分化を抑制した。



【図】 Azeliragonの骨と筋への作用

4ヵ月齢（若齢）または15ヵ月齢（中高齢）の♀マウスにAzeliragon (AZ) を28日間連日腹腔内に投与した。A: TRAP染色法により大腿骨における破骨細胞数を計測したところ、単位骨面あたりの破骨細胞数と破骨細胞面が若齢と中高齢マウスの両方でAZ投与によって減少した。B: 腰椎における骨形成の評価。若齢と中高齢の両方のマウスでAZ投与により単位骨面あたりの骨芽細胞数と骨芽細胞面は減少した。C: 体重あたりの腓腹筋、前脛骨筋、ヒラメ筋、大腿四頭筋の重量。腓腹筋と前脛骨筋は若齢と中高齢の両方のマウスでAZ投与により筋重量が増加した。ヒラメ筋重量は有意な変化を示さなかった。大腿四頭筋はAZ投与により、若齢マウスでは減少し、中高齢マウスでは増加した。スケールバーはいずれのグラフも左から若齢-AZ(-)、若齢-AZ(+), 中高齢-AZ(-), 中高齢-AZ(+)を示す。エラーバーは標準偏差を示す。黒線は月齢間での有意差があることを、アスタリスクはAZ投与による有意差があることを示す。

筋と骨におけるAZの糖代謝関連遺伝子発現に対する影響を解析したところ、糖輸送に関わるGLUTファミリー遺伝子は組織や月齢によらずAZ投与で発現が上昇した。一方、乳酸脱水素酵素は筋でのみ上昇し、PGC1-αは骨でのみ上昇した。

結論

AZの筋と骨への短期的影響は月齢や組織、部位により異なることが示された。

コメント

RAGE阻害剤の効果が短期的には一定しないことが示された。RAGE阻害剤を運動器疾患治療に用いる場合は効果判定のタイムポイントや評価項目の設定に注意する必要があると考えられる。

東京医科歯科大学分子情報伝達学分野 小野 岳人

GAFAと医療

Google, Apple, Facebook, Amazon, (最近はMicrosoftを加えてGAFAMと呼ばれることもある)の4つのメガジャイアント企業は現在の世界に強い影響力を及ぼしていると言っても過言ではない。4社の活動は民族、国家、地勢を超越し、従来の市場原理を尻目にして拡大の一途をたどっている。ニューヨーク大学スターン経営大学院のスコット・ギャロウェイ教授は、世界的ベストセラーとなっているその著書『the four GAFA 四騎士が創り変えた世界』(東洋経済新報社, 2018年)の中で、GAFAをヨハネの黙示録になぞらえて、“地上の人間を殺す権威を与えられた四騎士”と呼び、その活動は神、愛、消費、そしてセックスに象徴されるとしている(図)。しかし一方においてギャロウェイ教授は、GAFAはセクシーで、可愛いげがあるとも述べている。教授は、例えばAppleの스티ーブ・ジョブズはイノベーションやエコノミーにおけるキリストのような存在で、単なるテクノロジー企業であったAppleを高級ブランドへと転換させ、その結果Appleの製品を持った人間は世界で最もイノベティブな人間であるとの評価を受けるようになり、自社で作った製品に高い付加価値をつけることに成功したと称賛している。このブランドイメージは非常に重要で、規模的にはGAFAに追いつき、追い越すかもしれない中国企業アリババの場合、その不明瞭、不可解なガバナンスと、その親会社ともいべき中国による国家的コントロールのために世界的レベルで好意的に受け入れられないと指摘する。

このように強大な影響力を持つGAFAが近年、予防医学や衛生教育分野にも進出し始めている。これまで医療、あるいは健康、衛生の維持、向上に従事するのは医療関係者に限定されてきたが、GAFAは需要の爆発的拡大、人口動態の変化、技術の進歩、そして慢性疾患の広がりなどから、この分野にマーケットとしての大きなポテンシャルがあると判断し、積極的に進出を図っている。

Googleは、その親会社Alphabetの方針に従って、バイオテック企業や製薬会社と手を組んで糖尿病の管理用器具や、関節リウマチ治療用のバイオエレクトロニクス器具の開発に取り組んでいる。

Appleは2015年にResearchKitおよびCareKitと呼ばれる骨格ソフトウェアを発売し、それを土台にして

FDA承認の健康維持器具開発につなげようとしている。またすでに市場に出回っているApple Watchは心室細動、高血圧、不眠、そして血糖などの個人データを日常的にモニターし、医師が慢性疾患の診断を下す際に必要な情報提供に一役買っている。

Facebookが創りあげている社会的共同コミュニティを利用すれば臨床治験のオーガナイザーや病院は潜在的な患者の掘り起こしが可能であり、またすでにそのコミュニティ中で患者同士の情報交換のためのプラットフォームが形成されている。例えばSocialbloodというアプリを使えば緊急時の輸血、あるいは臓器提供の際にドナーと対応するレシピエントとを即座に見つけることができるようになっている。

Amazonはこの分野には出遅れていたが、2018年には日本で処方箋薬の販売、アメリカで医療用サプライの配達を開始しており、将来的には医師が処方箋を出しやすく、患者が出された処方箋を都合の良い時に利用することができるようにすることをめざしている。



GAFAの参入により、これまで乖離していた医療従事者と医療機関の連携を強め、患者は個人に見合う治療をリアルタイムで受けることが可能となると期待され、今後の医療は最新のテクノロジーとイノベーションに大きく依存することになっていくと予測される。こういったGAFAの医療健康分野への進出は、つまるところ顧客の寿命を延長して、GAFAが提供する24時間体制の医療情報、診断、あるいは医療器具を買わせることに結び付けようとするものであろう。先頃日本ではYahoo! JapanとLINEの合併が発表された。合併してもその規模はGAFAの足元にも及ばないが、マーケットとしての日本の医療分野は世界的にやや異色であるので、そのあたりを生かしてうまく特色を出せば瓢箪から駒が飛び出るかもしれない。

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室 米田 俊之

Bone & Joint Research Update No.70 : PDF magazine
2019 年 12 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-bjru012

本文目次