



Title	小児骨粗鬆症における抗Siglec-15抗体療法の治療効果および安全性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 大
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14065号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77906
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2530
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Dai_Sato_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 佐藤 大

学位論文題名

小児骨粗鬆症における抗 Siglec-15 抗体療法の治療効果および安全性に関する研究
(Studies on the efficacy and safety of anti-Siglec-15 Ab therapy in juvenile osteoporosis)

【背景と目的】骨粗鬆症は骨量減少や骨質異常によって骨の強度が低下し、易骨折性を呈する疾患であり、主に高齢者に発生する。しかし、骨代謝に影響する薬剤や疾患により成長期の小児にも骨粗鬆症が発生することがある。もっとも頻度が高いのはステロイドや免疫抑制剤による骨粗鬆症であり、ネフローゼ症候群やそのほかの炎症性疾患、小児がんの治療等においてこれらの薬剤が使用された際に生じる。とくにステロイドの長期投与例では、著しい骨脆弱性が生じ、骨痛や脊椎多発骨折がしばしば問題となる。この他、骨形成不全症（指定難病、発生頻度 1/2-3 万人）などの先天性疾患によっても骨粗鬆症が生じ、繰り返す骨折や骨変形による運動発達遅延をきたす。しかしながら、現存する骨粗鬆症治療薬は、成長障害や腎障害などのリスクがあり、小児に対する安全性は確立していない。現在、ビスフォスフォネート(Bisphosphonate: BP)製剤などの骨吸収抑制剤が保険適応外で小児骨粗鬆症に使用されているが、破骨細胞の機能や分化を全身性に強力に抑制するため、骨格成長障害や骨質異常を生じる懸念がある。そこでわれわれは破骨細胞分化に重要な因子でありながら遺伝子を欠損しても成長障害を起こさないシアル酸結合免疫グロブリン-タイプレクチン-15 (sialic acid binding Ig-like lectin-15: Siglec-15)に着目した。Siglec-15 遺伝子欠損マウスの解析から、Siglec-15 を介する刺激経路を遮断しても全身の二次海綿骨の骨吸収は抑制されるが、成長帯には影響を及ぼさないことがわかっている。そのため、抗 Siglec-15 抗体による骨粗鬆症治療は小児骨粗鬆症に対するきわめて合理的な治療法となることが期待される。そこで本研究では、成長期の健常ラット及びステロイド性骨粗鬆症 (Glucocorticoid induced osteoporosis: GIO) モデルラットに抗 Siglec-15 抗体を投与し、小児骨粗鬆症に対する抗 Siglec-15 療法の有効性および安全性の検証を行った。

【材料と方法】実験 1. 成長期健常ラットを用いた検討。6 週齢の成長期雄性 F344 ラットを用いた。無作為に 6 群に分け、溶媒のみ (Ctl 群), Siglec-15 抗体群 0.25, 1, 4mg/kg, 1/3week s.c. (Siglec-15 Ab 0.25, 1, 4), alendronate 0.028, 0.14 mg/kg, 2/week s.c. (ALN 0.028, 0.14) を 6 週間皮下投与した。縦断的に、頭胴長、大腿骨長の計測と血清学的検査を行った。安楽死後に、マイクロ CT, 骨密度測定, 組織学的検討, 力学試験を行い、骨粗鬆症治療の安全性と有効性を検討した。実験 2. ステロイド性骨粗鬆症モデルの成長期ラットを用いた検討。6 週齢の成長期雌性 LEW/CrlCrIj ラットを用いた。6 週齢で背部の皮下に Prednisolone pellet 25mg/60 days を埋没し、GIO モデルを作成した。偽手術のみ行った健常ラット群(Sham 群)を設けた。GIO モデルラットを無作為に 5 群に分け、溶媒のみ (GIO 群), Siglec-15 抗体群 1, 10mg/kg, 1/3week s.c. (GIO+Siglec-15 Ab low, high), alendronate 0.014, 0.14 mg/kg, 2/week s.c. (GIO-ALN low, high) を 6 週間皮下投与した。偽手術のみ行ったラット群(Sham 群)は引き続きコントロール群として用いた。縦断的に、頭胴長、大腿

骨長、体重の計測と血清学的検査を行った。安楽死後に、マイクロ CT、骨密度測定、組織学的検討、力学試験を行い、骨粗鬆症治療の有効性と安全性を検討した。

【結果】 実験 1.6 週間の投薬により、Siglec-15 Ab 投与群では Ctl 群と比較して、頭胴長、大腿骨長の低下は生じなかった。一方、ALN 高用量群では頭胴長、大腿骨長が低下し、成長障害が生じた。マイクロ CT 画像では、Siglec-15 Ab 投与群では、Ctl 群と比較して大きな変化はなかったが、ALN 高用量群では脛骨近位部がカップ状の骨形態異常を呈していた。Siglec-15 Ab 群、ALN 群ともに用量依存的に骨密度と力学的強度を増加した。ALN 群では、成長帯付近の破骨細胞数の減少とともに成長軟骨配列異常や一次海綿骨領域の吸収障害が観察されたが、Siglec-15 Ab 群ではそのような組織学的異常は観察されなかった。実験 2.6 週間の投薬により、GIO 群では Sham 群と比較し、骨吸収マーカーが亢進し、二次海綿骨の破骨細胞数が増加し、大腿骨遠位部の骨量や力学的強度が低下した。以上より、この動物モデルはステロイド性骨粗鬆症に相当すると考えられた。GIO 群と比較し、GIO-ALN 群では大腿骨遠位部の骨量や力学的強度は増加したが、成長帯付近の破骨細胞数の減少と石灰化軟骨や一次海綿骨の吸収障害、成長帯軟骨の配列異常と長幹骨近位部の形態異常が観察された。一方、GIO-Siglec-15 Ab 群では GIO-ALN 群よりも有意な骨量および強度の増加効果と正常に近い骨形態が観察された。これは成長帯付近の破骨細胞形成が抑制されず、正常な一次海綿骨が形成されることに加えて、二次海綿骨においても小型の破骨細胞が形成されてカップリングが維持されることにより骨形成が保たれるためと考えられた。

【考察】 抗 Siglec-15 抗体は、骨成長に影響を与えることなく、骨量増加や力学的強度を増強させたことから、小児骨粗鬆症に安全かつ効果的に使用できる薬剤であることが示唆された。一方、BP 製剤は、骨量増加や力学的強度を増強させたが、成長障害や骨形態異常が出現したことから、小児骨粗鬆症に対する投与は慎重になるべきと考えられた。さらに、ステロイド性骨粗鬆症モデルにおいて、抗 Siglec-15 抗体はステロイドによる骨吸収の亢進を抑制し、骨形成の低下を助長しないことから、骨吸収だけでなく骨形成もさらに低下させる BP 製剤より有効な治療薬となりうるということが示唆された。ただし、本研究で得られた知見は、ステロイド性骨粗鬆症のような骨吸収が亢進する病態には応用できるが、小児骨粗鬆症全般にあてはまるとは限らない。骨形成不全症などの骨吸収亢進以外の病態で生じる小児原発性骨粗鬆症に対する治療効果の検証が今後の研究課題の一つである。

【結論】 本研究では、小児骨粗鬆症における抗 Siglec-15 抗体の有用性と安全性を明らかにした。成長期ラットにおいて、抗 Siglec-15 抗体は、骨成長に悪影響を与えずに骨密度と力学的強度を増強させた。一方、代表的な骨吸収抑制剤である BP 製剤は、長管骨の成長障害や骨形態異常を惹起した。成長帯近傍では Siglec-15 の代償機構が存在するという事実や Siglec-15 抗体による治療は二次海綿骨におけるリモデリング破骨細胞を抑制するが、骨の成長に関わるモデリング破骨細胞は抑制しないという本研究で確認された事実は、抗 Siglec-15 療法が小児にも安全に使用できるきわめて合目的な治療法であるという考えを支持している。