



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	骨粗鬆症の診断、治療に対する問題点への臨床的、基礎的病態解明アプローチ [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	石津, 帆高
Description	配架番号 : 2888
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16396号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95385
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	ISHIZU_Hotaka_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 石 津 帆 高

学 位 論 文 題 名

骨粗鬆症の診断、治療に対する問題点への臨床的、基礎的病態解明アプローチ
(Clinical and Basic Pathophysiological Approaches to the Challenges in Diagnosis and Treatment of Osteoporosis)

【背景と目的】

超高齢化社会を迎えつつある現代において健康寿命の延伸は重要な課題である。本邦における要介護者は年々増加しており、運動器疾患である「関節疾患」と「骨折・転倒」は最大の原因となっている。高齢者の運動器疾患について考える際、骨粗鬆症が重要な要因となる。「骨折・転倒」はもちろんのこと、従来は相反すると考えられていた変形性関節症（osteoarthritis: OA）に代表される「関節疾患」でさえも骨粗鬆症と関連することが知られてきた。つまり骨粗鬆症に対して適切なマネジメントを行うことが、運動器疾患の予防、改善、ひいては健康寿命の延伸に貢献することが期待される。骨粗鬆症は骨密度（bone mineral density: BMD）の低下を特徴とし、脆弱性骨折を生じやすくなる。脆弱性骨折は日常生活動作（activities of daily living: ADL）の低下、死亡率の上昇を招くため、医療経済において大きな負担を強いている。現在の骨粗鬆症診療の問題点として、骨粗鬆症未診断患者の骨折、脆弱性骨折後の二次骨折による更なる ADL 低下、骨粗鬆症治療中断後の合併症、の 3 つが大きく挙げられるだろう。これらは高齢化社会の進行に伴い更なる脅威となる可能性が高く、早急に解決すべき問題であると考えられる。我々はこれらの問題点に対して臨床的、基礎的アプローチを統合し検証を行った。

【方法と結果】

① 二重エネルギーX線吸収測定法（dual-energy X-ray absorptiometry: DXA）に影響を及ぼし得る体内アーチファクトの克服

DXA は放射線被曝やアーチファクトの影響を受けるため、放射線被曝がない radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS) の有用性を評価する。外来患者を対象に REMS と DXA による BMD 評価を行い、椎体変形、腹部動脈石灰化、変形性股関節症との関係を検討した。その結果、腰椎・大腿骨の BMD および T score は REMS で有意に低く、特に腰椎では T score に 2.0 標準偏差以上の誤差が認められ、その原因は複数の椎体変形や動脈石灰化であった。一方、大腿骨では変形性股関節症が誤差に関連した。

② 介護老人保健施設における REMS の使用研究

DXA による BMD 測定が困難な介護老人保健施設入所者に対して REMS を用いて BMD 評価を行い、外来患者と比較した骨粗鬆症の有病率や傾向を検証した。入所者の BMD は外来患者と比較し有意に低く、入所者全員が骨粗鬆症の診断基準を満たし、半数以上が重症骨粗鬆症の基準を満たした。一方で骨粗鬆症治療導入率は 12.5%であった。

③ 大腿骨近位部骨折後の短期予後に及ぼす因子の検証

大腿骨近位部骨折は二次骨折を引き起こし ADL の低下に繋がるが、二次骨折に影響を及ぼす因子は不明である。そこで骨折リエゾンサービス（fracture liaison service: FLS）を導入した多施設前向きコホート研究で大腿骨近位部骨折後の予後予測因子を検証した。1 年間で 57.5%の患者が骨粗鬆症治療薬を継続でき、95%がビスホスホネート製剤を使用し BMD が有意に上昇したが、8.1%で二次骨折が生じた。二次骨折のリスク因子として睡眠薬使用と身体能力低下が確認された。

④ 大腿骨近位部骨折後の予後に骨粗鬆症重症度が及ぼす影響の検証

研究③の延長試験として、重症骨粗鬆症大腿骨近位部骨折患者の二次骨折と生命予後を検証した。対象患者の 51.6%が重症骨粗鬆症であり、術後骨粗鬆症治療率は 95%以上だったが、骨形成促進薬の使用は 5%だった。重症骨粗鬆症患者では術後 1 年の二次骨折率が高かった。重症骨粗鬆症基準をすべて満たす患者では 2 年で二次骨折率 21.4%、死亡率 23.5%に達した。

⑤ デノスマブの non-responder に対する亜鉛 (zinc: Zn) の影響

骨吸収抑制薬の一つである抗 receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) 抗体デノスマブの効果に Zn 欠乏が影響するという仮説のもと、低 Zn 血症患者に対する Zn 内服の影響を調査した。Zn 欠乏は non-responder に有意に影響を与える因子であり、栄養指導のみでは血清 Zn 濃度を改善せず、Zn 製剤内服で有意に上昇した。また Zn 製剤の内服によって腰椎と大腿骨の BMD 上昇効果も増強された。

⑥ デノスマブ投与中止後のリバウンド現象の組織学的、分子生物学的機序解明アプローチ

デノスマブ投与中止によるリバウンド現象のメカニズムは不明である。そこで野生型マウスに抗 RANKL 抗体を投与し、リバウンド現象を検証した。抗体投与後、骨量は急増したが 6 週以降に急減した。また 4 週から破骨細胞や M2 マクロファージが増加し、8 週には M2 マクロファージ由来の破骨細胞による活発な phagocytosis が観察された。遺伝子変動解析では、DNAX activating protein of 12 kDa (DAP12) / Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) シグナルがリバウンド現象に関与した。

⑦ DAP12/TREM2 シグナル制御によるリバウンド現象抑制効果の検証

研究⑥を元に、DAP12 および DNAX-activating protein of 10 kDa (DAP10) の double knockout (DKO) マウスに抗 RANKL 抗体を投与し、リバウンド現象の抑制効果を検証した。抗体効果消失後に骨量は減少するものの、急激なリバウンド現象は見られず、M2 マクロファージからの破骨細胞分化はほとんど見られなかった。一方で遺伝子変動解析にて DAP12/TREM2 シグナルの下流にある spleen tyrosine kinase (Syk) の発現上昇が見られた。

⑧ Syk 阻害剤によるリバウンド現象抑制効果の検証

研究⑦を元に、野生型マウスに Syk 阻害剤を投与しリバウンド現象の抑制効果を検討した。投与後 4 週から Syk 阻害剤を 4 週間投与した結果、大幅なリバウンド現象の抑制効果が得られた。一方で、抗 RANKL 抗体を投与していない状態で Syk 阻害剤を投与しても骨量増加は得られなかった。

【考察】

- ① REMS が体内アーチファクトの影響を受けにくいことが証明された。これからの高齢化社会では体内アーチファクトを有する患者の増加が懸念されるため、REMS は骨脆弱性のより正確な評価をもたらすデバイスとなるだろう。
- ② 介護老人保健施設入所者は骨折のリスクが高い状態にあるのにもかかわらず骨粗鬆症治療率は低く、このギャップを解消することが重要だろう。
- ③ FLS を導入することで十分な骨粗鬆症検査と治療が行えたにもかかわらず、二次骨折が依然として発生していた。また骨粗鬆症治療薬以外の内服調整やリハビリテーションが二次骨折に影響を及ぼしたことから、FLS による多職種連携の確立の重要性を裏付けた。
- ④ 骨折の危険性が高い骨粗鬆症では術後 1 年までの二次骨折のリスクが高く、術後早期の二次骨折リスクを評価する基準として有用である可能性が示された。骨折の危険性が高い骨粗鬆症のリスクを十分に評価し、早期から骨形成促進薬の使用を検討することが重要だろう。
- ⑤ Zn 欠乏症はデノスマブによる BMD 上昇効果及び骨折予防効果を減弱させる可能性がある。Zn 欠乏症の是正がデノスマブのより効果的な治療に繋がる可能性がある。
- ⑥ 抗 RANKL 抗体投与後のリバウンド現象は、Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif (ITAM) シグナルの一つである DAP12/TREM2 シグナルによって M2 マクロファージ分極、及び M2 マクロファージからの破骨細胞分化が誘導されることで生じると推察された。
- ⑦ 抗 RANKL 抗体投与後のリバウンド現象は DAP12/TREM2 シグナルを抑制することで抑制できることが証明された。一方で DAP12/TREM2 シグナルを抑制すると、他の ITAM シグナルやその下流の Syk が活性化されることが示された。Syk を制御し ITAM シグナル全体を制御することでリバウンド現象をさらに抑制できる可能性が示唆された。
- ⑧ Syk 阻害剤は抗 RANKL 抗体投与中止に伴うリバウンド現象を特異的に強力に抑制することが証明され、新規治療薬となる可能性が示唆された。

【結論】

骨粗鬆症の診断から治療、またその合併症に至るまでの問題点に対して臨床的かつ基礎的に検証を行った。これからの高齢化社会の進行において、本研究を元に骨粗鬆症の適切なマネジメントを行うことが高齢者の運動器疾患の予防・改善に寄与し、健康寿命の延伸に貢献することが期待される。