

抗シグレック 15 療法は骨成長障害を起こさずに骨密度と骨強度を高める

～小児骨粗しょう症治療への貢献に期待～

ポイント

- ・成長障害を生じない画期的な骨粗しょう症治療として、抗シグレック 15 療法の効果を初めて解明。
- ・抗シグレック 15 療法は骨の成長へ影響を与えず、骨量と骨強度を増加させることを証明。
- ・成長期の子どもにも適用できる有力な手法として、小児骨粗しょう症の治療法開発の進展に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の高畑雅彦准教授らの研究グループは、第一三共株式会社と共同で、同社が創生したシグレック 15 抗体が、大人のみならず子どもにも安全に使用できる、骨の成長に悪影響を及ぼさない世界初の小児骨粗しょう症治療法となり得ることを証明しました。この治療法は、骨髄に存在する白血球の一種であるマクロファージ系の細胞が骨を壊す細胞（破骨細胞*¹）に変化（最終分化）するための指令を感知するシグレック 15*² というタンパク質をターゲットとしたもので、シグレック 15 遺伝子を欠損したマウスでは破骨細胞ができにくくなり大理石病になる一方、骨の端にある軟骨付近（成長帯*³）だけは別のしくみにより正常な破骨細胞が形成されるというユニークな生体メカニズムをうまく利用したものです。

骨粗しょう症は高齢者に多い疾患ですが、子どもでも、先天性骨疾患やネフローゼ症候群、がんなどの疾病とその治療薬によって発症することがあります。しかし、全身の破骨細胞のはたらきを抑える既存の骨粗しょう症治療薬では骨の健全な成長が脅かされるため、骨形成不全症へのパミドロネート*⁴を除き、子どもに投与できる薬剤はありません。子どもにも安全な、新しい骨粗しょう症治療薬の開発が待たれています。

本研究では、シグレック 15 抗体または代表的な既存の骨粗しょう症治療薬であるアレンドロネート*⁵をそれぞれ成長期のラットに投与し、骨成長（骨の長さや身長）への影響と骨量（骨密度）増加効果を検討しました。その結果、アレンドロネートを投与したラットでは骨量は増加した一方、体長と大腿骨長の伸びが鈍化したのに対し、シグレック 15 抗体を投与したラットでは骨の成長に影響を及ぼさずに骨量が増加することがわかりました。これにより、抗シグレック 15 療法は子どもにも安全に使用できる画期的な骨粗しょう症治療薬としての可能性を有することが示されました。

なお、本研究成果は 2018 年 8 月 2 日（木）公開の BONE 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

骨粗しょう症は高齢者に多い疾患ですが、子どもでも先天性骨疾患やネフローゼ症候群、がんなどの疾病やその治療薬によって発症することがあります。これらの患児の中には、脆弱性骨折（軽微な外力で生じる骨折）を繰り返すことにより慢性的な痛みや骨格の変形、運動機能障害に悩まされる子もいます。そのため、子どもであっても著しく骨量が減少するような場合や簡単に骨折してしまう場合には、骨粗しょう症治療が必要です。しかし、現在、骨粗しょう症に使用されている薬剤の多くは、子どもに対する安全性が確立されていません。唯一、骨形成不全症の子どもに対して、ビスフォスフォネート製剤の一種であるパミドロネートが保険適応となっているのみです。そのため、小児骨粗しょう症治療薬の開発が望まれています。

既存の骨粗しょう症治療薬を子どもに用いる際の懸念事項のひとつに、成長障害（骨の長さや身長）があります。骨粗しょう症の原因の多くは、生理的な骨吸収（古い骨を溶かす）を担う破骨細胞が何らかの原因で過剰に誘導されるようになり、骨の新陳代謝（リモデリング）のバランスが崩れることによって生じます。そのため、成人骨粗しょう症の治療には、破骨細胞のはたらきを抑える骨吸収抑制薬が主に用いられています。しかし、全身の骨吸収を強力に抑制する薬剤を成長期の子どもに使用すると、骨量は増加しても骨の成長が脅かされる恐れがあります。これは、大人の骨が形を変えないままりモデリングで維持されるのに対し、成長期の骨では成長に伴う形態変化（モデリング）が起きているためです。このモデリングの過程においても破骨細胞は重要な役割を担っており、破骨細胞を全身性に欠損するマウスでは成長障害がみられます。

シグレック 15 は主に破骨細胞の細胞膜に発現するシアル酸受容体ファミリー蛋白質のひとつであり、破骨細胞の最終分化を制御するI型膜タンパクです。シグレック 15 遺伝子を欠損するマウスは破骨細胞の分化不全による大理石病様表現形を示すものの、成長障害はありません。これは、骨の端にある軟骨（成長帯）付近にシグレック 15 の代償経路が存在するためです。すなわち、抗シグレック 15 療法は、全身の骨吸収を抑制し骨量を増加させますが、骨成長には影響しないという小児骨粗しょう症に対し理想的な治療法となる可能性があります。本研究では、この仮説を検証するためにシグレック 15 抗体を成長期のラットに投与し、骨成長への影響と骨量増加効果を検討しました。

【研究手法】

6 週齢の成長期健全雄ラットにシグレック 15 抗体、アレンドロネート（ビスフォスフォネート製剤）、または溶媒（比較の対象とする、薬物を含まないコントロール）を6週間投与し、骨成長への影響と骨量増加効果を比較検証しました。骨成長への影響は、縦断的な体長、大腿骨長の計測と成長帯の組織学的観察で評価しました。骨量増加効果は、X線マイクロCTを用いた骨量・骨微細構造解析、二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度測定、力学強度測定及び組織学的観察で評価しました。

【研究成果】

アレンドロネートを投与したラットでは、体長と大腿骨長の成長が鈍化するとともに、長管骨の成長帯付近（骨幹端部）に形態変化が観察されました。組織学的にも、成長帯付近で成長軟骨の配列異常や吸収障害が観察されました。一方、シグレック 15 抗体を投与したラットでは体長や大腿骨長の成長障害は生じず、組織学的にも成長帯付近に異常は観察されませんでした（図1）。骨量増加効果については、シグレック 15 抗体はアレンドロネートと同様もしくはそれ以上の効果を示し、骨の力学強度も増加しました（図2）。

本研究により、シグレック 15 抗体が骨成長や骨格形成に悪影響を与えずに、骨量増加効果を示すことが世界で初めて証明されました。一方、ビスフォスフォネート製剤の子どもへの長期投与は骨の成長障害や形態異常を生じる可能性があり慎重になるべきと考えられました。抗シグレック 15 療法は、小児骨粗しょう症にも安全に使用できる画期的な骨粗しょう症治療薬としての可能性を有することが示されました。

【今後への期待】

抗シグレック 15 療法は、成長期の小児骨粗しょう症に対する安全かつ有効な治療法となりうると期待されます。

論文情報

論文名 Siglec-15-targeting therapy increases bone mass in rats without impairing skeletal growth
(小児骨粗しょう症に対するシグレック 15 分子標的治療の有用性—成長骨格発達に影響の生じない革新的な小児骨粗しょう症治療薬の開発—)

著者名 佐藤 大¹, 高畑雅彦¹, 太田昌博¹, 福田千恵², 津田英資², 清水智弘¹, 岡田顕子², 昼間由晴², 濱野博基¹, 平塚重人¹, 藤田 諒¹, 網塚憲生³, 長谷川智香³, 岩崎倫政¹ (1北海道大学大学院医学研究院 専門医学系部門 機能再生医学分野 整形外科学教室, 2第一三共株式会社 希少疾患ラボラトリー, 3北海道大学大学院歯学研究院 口腔医学部門 口腔健康科学分野 硬組織発生生物学教室)

雑誌名 BONE (骨代謝学の専門誌)

D O I 10.1016/j.bone.2018.07.026

公表日 2018年8月2日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院整形外科学教室 准教授 高畑雅彦 (たかはたまさひこ)
T E L 011-706-5934 F A X 011-706-6054 メール takamasa@med.hokudai.ac.jp
U R L <http://www.hokudaiseikei.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

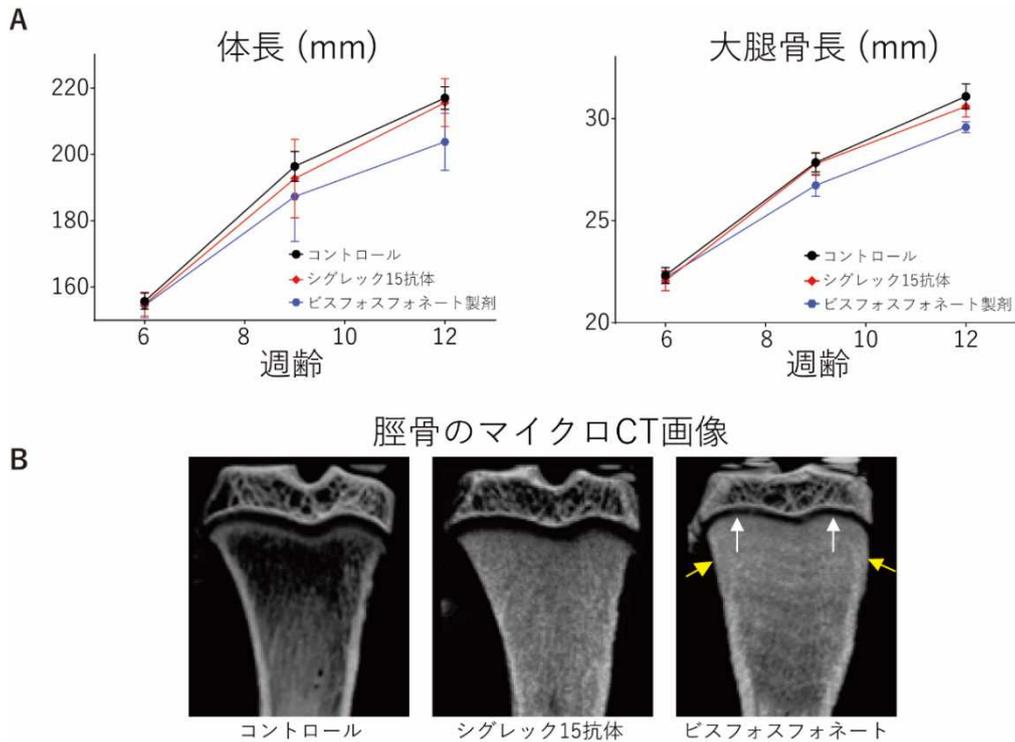


図 1. 経過観察期間内の体長，大腿骨長の変化量と脛骨（すねの内側の骨）のマイクロ CT 画像

(A) シグレック 15 抗体群では，体長と大腿骨長の成長に変化はなかったが，ビスフォスフォネート製剤投与群では成長が鈍化した。(B) 脛骨のマイクロ CT 画像では，ビスフォスフォネート製剤投与により，成長帯幅の短縮（白矢印）と全体的に骨が丸みを帯びる形態異常（黄矢印）が生じた。

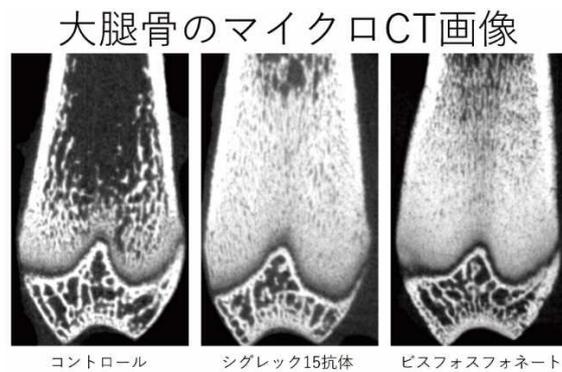


図 2. 大腿骨遠位部のマイクロ CT 画像

シグレック 15 抗体，ビスフォスフォネート製剤ともに骨量増加効果を示した。

【用語解説】

- *1 破骨細胞 … 骨の新陳代謝の過程において，古い骨を溶かして吸収する細胞。閉経や炎症，がんなどで過剰に数が増えると病的な骨吸収を引きおこし，骨粗しょう症や病的骨破壊の原因となる。
- *2 シグレック 15 … 骨の吸収を担う破骨細胞の最終分化を制御するタンパク質（免疫グロブリン様受容体）。
- *3 成長帯 … 関節の近くの軟骨でできた部分。骨は，成長帯において伸びる。
- *4,5 パミドロネート，アレンドロネート … 骨粗しょう症治療の第一選択薬であるビスフォスフォネート製剤。破骨細胞に取り込まれ，細胞の自死（アポトーシス）を誘導することで骨吸収を強力に抑制する。