

## ステロイドの副作用からこどもの骨を守る治療法開発に初めて成功

～小児骨粗しょう症に対する抗シグレック 15 療法～

### ポイント

- ・抗シグレック 15 療法がステロイドの副作用である骨粗しょう症の予防に有効であることを証明。
- ・抗シグレック 15 療法は骨成長を妨げずに骨量及び骨強度を増加させる。
- ・小児ステロイド性骨粗鬆症治療薬開発の進展に期待。

### 概要

北海道大学大学院医学研究院の高畑雅彦准教授、同大学院歯学研究院の網塚憲生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<sup>\*1</sup> 抗体が、小児ステロイド性骨粗しょう症に対して、有効かつ安全な治療法となり得ることを世界で初めて証明しました。

ステロイドは炎症や免疫反応を抑える作用があるため様々な病気の治療に使われていますが、代表的な副作用の一つに骨粗しょう症があります。そのため成人では、ステロイドを服用する場合、骨粗しょう症治療薬を予防的に併用することが推奨されています。一方小児では、ネフローゼ症候群や白血病、膠原病などの病気にステロイドが広く使用されているにもかかわらず併用できる骨粗しょう症治療薬がありません。これは既存の骨粗しょう症治療薬を小児に投与した場合、骨に成長障害などが生じる可能性があるためです。そのため、小児にも安全に使用できる新しいステロイド性骨粗しょう症治療薬の開発が必要とされています。

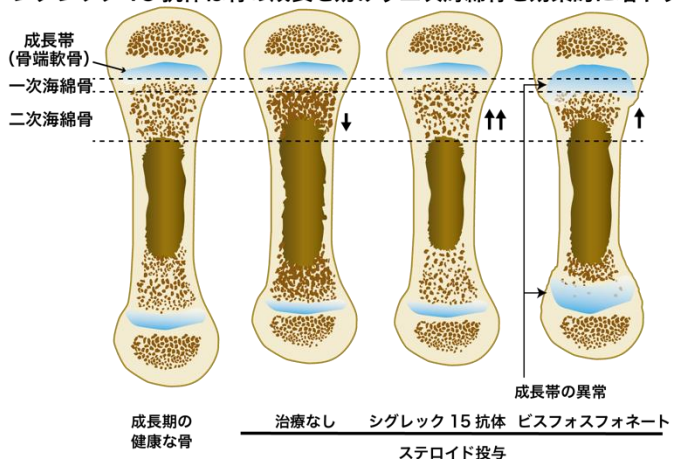
シグレック 15 は、破骨細胞<sup>\*2</sup>の最終分化を制御する免疫受容体型膜タンパク質の一つであり、この遺伝子を欠損するマウスは破骨細胞分化不全による大理石病様表現型を示します。一般的に破骨細胞分化不全のあるマウスは小人症を呈しますが、このマウスは成長障害をきたさず、これは成長帯<sup>\*3</sup>付近にシグレック 15 を代償する機構があり、正常な破骨細胞が形成されるためと考えられています。研究グループはこのユニークな特性に着目し、シグレック 15 中和抗体が骨の成長を妨げずに骨粗しょう症を治療できる可能性があることを報告してきました。

本研究ではステロイドを投与した成長期ラットに、シグレック 15 抗体、または代表的な骨粗しょう症治療薬であるビスフォスフォネート<sup>\*4</sup>を投与した際の骨粗しょう症予防効果や骨成長への影響を調査しました。その結果、シグレック 15 中和抗体はビスフォスフォネートよりも骨量増加効果に優れることがわかりました。これはビスフォスフォネートが破骨細胞とともに骨芽細胞<sup>\*5</sup>も減らし骨の新陳代謝を抑えてしまうのに対し、シグレック 15 抗体は破骨細胞の最終分化のみを抑制（骨を溶かす機能の低い小型破骨細胞はできる）するため骨芽細胞が減らず、ある程度骨の新陳代謝を保ったまま骨が減るのを抑えられるためと考えられます。また、ビスフォスフォネートを投与したラットでは骨の形態異常や成長帯に異常が生じたのに対し、シグレック 15 中和抗体を投与したラットでは骨の成長にはまったく影響がでないことが確認されました。

本研究により、抗シグレック 15 療法は、小児ステロイド性骨粗しょう症に有効かつ安全な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 2020 年 3 月 23 日（月）公開の BONE 誌にオンライン掲載されました。

シグレック 15 抗体は骨の成長を妨げず二次海綿骨を効果的に増やす



## 【背景】

骨粗しょう症は高齢者に多い病気ですが、小児でも骨系統疾患（生まれつきの骨の病気）やネフローゼ症候群、小児がんなどの疾病やその治療に用いられる薬剤によって骨粗しょう症を発症することがあります。もっとも頻度が高いのはステロイド薬による骨粗しょう症であり、長期的に使用した場合やパルス療法（多量のステロイド投与を繰り返す治療）を行なった場合は、脆弱性骨折（軽微な外力で生じる骨折）を起こすことも稀ではありません。成人では、ステロイドを投与する場合、予防的に骨粗しょう症治療薬を併用投与することが推奨されています。しかし、小児では既存の骨粗しょう症治療薬の安全性が確立されておらず、ステロイドと併用できる骨粗しょう症治療薬がありません。そのため、小児にも安全に使用できる新しいステロイド性骨粗しょう症治療薬の開発が必要とされています。

骨粗しょう症の治療には破骨細胞の分化や働きを抑える骨吸収抑制薬が主に用いられますが、この薬剤を成長期の小児に使用した場合、骨の成長を妨げる可能性があります。これは、成人の骨が形を変えないままリモデリング（新陳代謝）で維持されるのに対し、成長期の骨はリモデリングに加えて、成長に伴う形態変化（モデリング）が必要であるためです。破骨細胞はこのモデリングにおいても重要な役割を担っています。実際に、遺伝的に破骨細胞ができないあるいは機能しないマウスでは長幹骨に成長障害がみられ、小人（こびと）症を呈します。

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タンパク質のひとつであり、破骨細胞の最終分化を制御する I 型膜タンパク質です。シグレック 15 遺伝子を欠損するマウスは破骨細胞分化不全による大理石病様表現型を示すものの、成長障害はきたしません。これは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 分子標的療法は、骨の成長に悪影響を与えずに骨量を増加させる理想的な小児骨粗しょう症治療法といえます。本研究では、成長期の小児ステロイド性骨粗しょう症に対するシグレック 15 抗体と代表的な既存骨粗しょう症治療薬であるアレンドロネート<sup>\*6</sup>の予防的治療効果と骨成長への影響を、ラットを用いて検討しました。

## 【研究手法】

6 週齢の成長期雌ラット背部にプレドニゾロン（ステロイド）が徐々に溶け出すペレットを埋め込み、ステロイド性骨粗しょう症モデルを作成しました。シグレック 15 抗体、アレンドロネート、または溶媒のみ（コントロール）をステロイド投与と同時期に 6 週間投与し、骨成長への影響と骨量・骨強度増加効果を比較検証しました。骨成長への影響は、経時的な体長、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・骨強度増加効果は、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】

ステロイドを投与したラットは、健常ラットと比較して大腿骨の骨量と骨強度が低下するとともに体長及び大腿骨長の成長が鈍化しました。溶媒のみを投与したラットと比較して、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に変化はありませんでしたが、大腿骨の骨量、骨密度と骨強度が有意に改善しました（図 1, 2）。アレンドロネートを投与したラットでは、骨量や骨密度が有意に改善しましたが、骨の形態異常や骨成長帯（骨の端にある骨が伸びる部分）に異常が生じました。シグレック 15 抗体はアレンドロネートと比較して骨量増加効果や骨強度改善効果が優れていましたが、これはアレンドロネート投与により骨形成がさらに低下したのに対し、シグレック 15 抗体投与では低下しないためと考えられました。すなわち、骨成長に対する安全性だけでなく、骨粗しょう症治療効果においてもシグレック 15 抗体は既存の骨吸収抑制剤よりも優れる可能性があると考えられました。

## 【今後への期待】

抗シグレック 15 療法は、小児ステロイド性骨粗しょう症に対して有効かつ安全に使用できる可能性が示されました。小児がんや自己免疫疾患、ネフローゼ症候群などの病気に苦しむこどもにステロイドを使う際の有効な予防法になると期待されます。

## 論文情報

|     |  |
|-----|--|
| 論文名 | Siglec-15-targeting therapy protects against glucocorticoid-induced osteoporosis of growing skeleton in juvenile rats (シグレック 15 分子標的治療による小児ステロイド性骨粗しょう症に対する予防的治療効果)  |
| 著者名 | 佐藤 大 <sup>1</sup> , 高畑雅彦 <sup>1</sup> , 太田昌博 <sup>1</sup> , 福田千恵 <sup>2</sup> , 長谷川智香 <sup>3</sup> , 山本知真也 <sup>3</sup> , 網塚憲生 <sup>3</sup> , 津田英資 <sup>2</sup> , 岡田顕子 <sup>2</sup> , 昼間由晴 <sup>2</sup> , 藤田 諒 <sup>1</sup> , 岩崎倫政 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 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, <sup>2</sup> 第一三共株式会社, <sup>3</sup> 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)  |
| DOI | 10.1016/j.bone.2020.115331   |
| 公表日 | 2020年3月23日(月)(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】

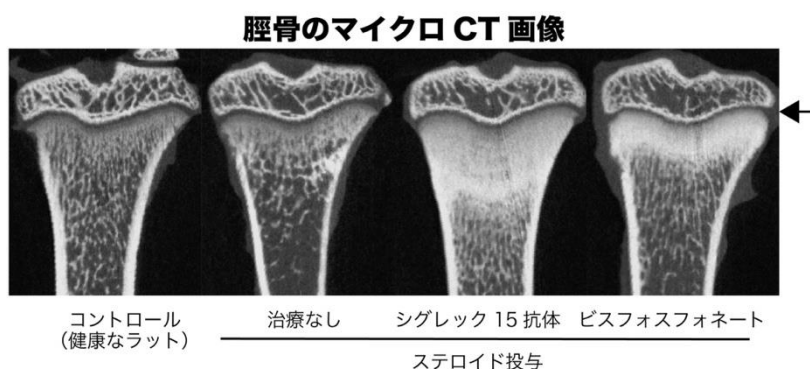


図1. ラット脛骨のマイクロCT画像

ステロイド投与により海綿骨が減少し、骨粗しょう症が進んでいる。これに対してシグレック 15 抗体を投与したラットでは骨密度が広い範囲で増加している。ビスフォスフォネートを投与したラットでは成長帯(矢印)直下の部分(一次海綿骨)のみ骨密度が上昇している。

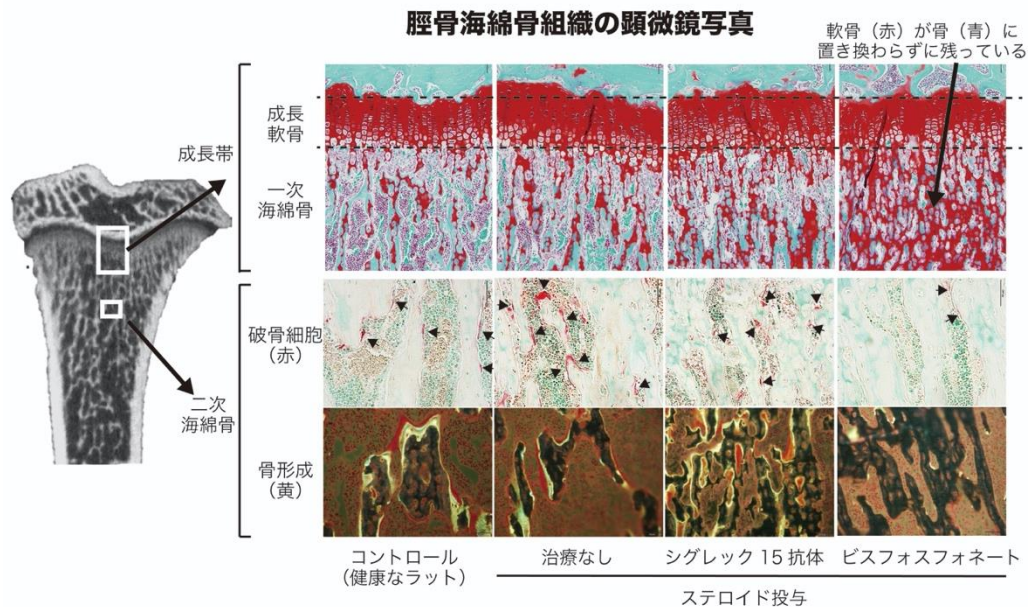


図 2. 脛骨組織標本の顕微鏡写真

成長帯（上段）では軟骨が骨に置き換わる過程が、ビスフォスフォネートを投与したラットでは障害されているがシグレック 15 抗体では保たれている。中段は破骨細胞による骨吸収（矢印）、下段は骨芽細胞が骨を作っている部分（黄色）を示している。

ステロイドを投与すると大型破骨細胞の増加により骨吸収が亢進するが、骨形成は低下している。シグレック 15 抗体を投与すると小型の破骨細胞だけとなり骨吸収が抑制されているが、骨形成は保たれている。ビスフォスフォネートを投与すると破骨細胞が減っているが、同時に骨形成も低下している。

### 【用語解説】

- \*1 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）。
- \*2 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、骨粗しょう症や骨・関節破壊の原因となる。
- \*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, 6 ビスフォスフォネート, アレンドロネート … 骨粗しょう症治療の第一選択薬。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。アレンドロネートはビスフォスフォネートの一種。
- \*5 骨芽細胞 … 骨を作る細胞。一部は骨の中に埋め込まれて骨細胞になる。