

抗スクレロスチン抗体はインターロイキン-6 を介して 阻血性骨壊死後の骨圧潰を予防する

【ポイント】

- ・阻血性大腿骨頭壊死症で β カテニン(*1)、インターロイキン-6(IL-6)(*2)が移行層で増加していたことを見出し、阻血性大腿骨頭壊死症とWnt/ β カテニン経路(*3)との関連を示した。
- ・Wnt/ β カテニンシグナルを亢進させる作用のある、骨粗しょう症薬である抗スクレロスチン抗体(*4)の投与により、炎症性サイトカインであるIL-6を抑制することで破骨細胞形成を抑制し、阻血性骨壊死後の骨端圧潰を予防することを示唆した。
- ・本研究の結果は難病である特発性大腿骨頭壊死症への応用が期待される。

【要旨】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学の小澤悠人医師、竹上靖彦 病院講師、今釜史郎 教授らの研究グループは、阻血性大腿骨頭壊死マウスモデル(*5)において骨粗しょう症治療薬である抗スクレロスチン抗体による大腿骨頭部圧潰の予防と、抗スクレロスチン抗体投与群にてインターロイキン-6(IL-6)の発現が低下していることを発見しました。また、この研究は抗スクレロスチン抗体がWnt/ β カテニンシグナルを効果的に調節し、IL-6発現と関連し大腿骨頭壊死症の骨圧潰を防ぐ可能性があることを示しました。

大腿骨頭壊死症は軟骨の壊死を特徴とする関節破壊につながる重篤な状態であり、特定疾患にもなっています。通常大腿骨頭壊死の治療には人工股関節置換術が行われますが、若年の人工股関節置換術の成績は十分ではありません。

本研究ではまずヒト大腿骨頭の β カテニン、IL-6染色を行い、移行層で β カテニン、IL-6の発現が増加していることを示しました。また阻血性大腿骨頭壊死マウスモデルに抗スクレロスチン抗体を投与し、大腿骨頭部の圧潰の程度、骨代謝、及びWnt/ β カテニンシグナルの影響を調べました。組織学的には抗スクレロスチン抗体が早期の壊死からの回復、壊死の特徴であるEmpty lacunae(*6)の早期減少、Wnt/ β カテニンシグナルの活性化を引き起こし、これらがIL-6を仲介とした炎症と関連している可能性を示唆しました。また μ CT(*7)にて抗スクレロスチン抗体群で阻血性大腿骨頭壊死モデルにおいても骨量の増加、骨端圧潰の予防、及び圧潰強度の上昇をおこすことを示した。抗スクレロスチン抗体が骨壊死の治療に役立つ可能性を示唆しました。

本研究成果は、雑誌『Bone』2024年4月号(第181巻)に掲載されました。

1. 背景

大腿骨頭壊死とは厚生労働省の指定難病の1つであり、進行すると関節破壊を引き起こします。本邦の疫学では大腿骨頭壊死の発生率は年間 1.9 人/10 万人と報告されています。大腿骨頭壊死の治療としては人工股関節置換術が一般的ですが、60 歳未満の若い患者においてはしばしば成績が不良となっています。減圧療法などの関節温存治療や、ビスホスホネート製剤などの薬物治療が報告されていますが、その有用性は限られたものです。

大腿骨頭壊死には慢性炎症が原因であるといわれており IL-6 と関連性が深いといわれています。また近年 Wnt/ β カテニン経路を活性化することで骨形成を促進し、骨吸収を抑制することで大腿骨頭壊死の治療として Wnt/ β カテニン経路の関連性が報告をされています。また、抗スクレロスチン抗体は Wnt/ β カテニン経路を不活化するスクレロスチンの作用を抑える骨粗しょう症薬として注目を集めています。

一方で、大腿骨頭壊死症における IL-6 と Wnt/ β カテニン経路との相互関係はわかっていません。本研究では、大腿骨頭壊死症、Wnt/ β カテニン経路、及び IL-6 の関係を調査し、大腿骨頭壊死症と抗スクレロスチン抗体を用いた治療介入の可能性について検証しました。

2. 研究成果

大腿骨頭壊死症患者から取り出した骨頭と、変形性股関節症患者の骨頭を IL-6、 β カテニンにて染色を行いました。移行層では β カテニン、IL-6 の発現の上昇を認めました。(図1)

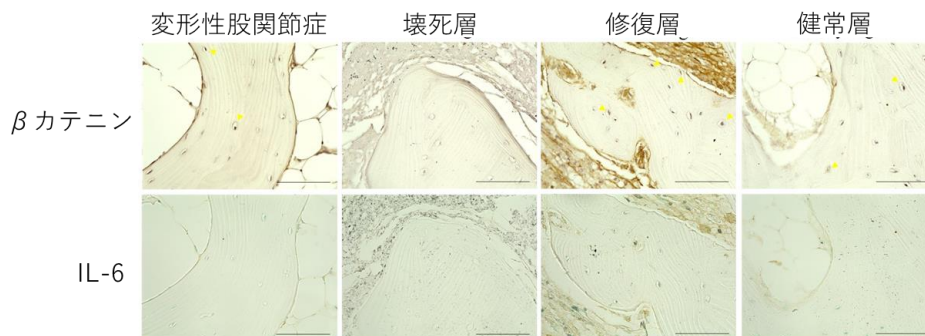


図1 変形性股関節症と大腿骨頭壊死

阻血性大腿骨顆部壊死マウスモデルを用いた阻血性骨壊死からの回復の時系列を抗スクレロスチン抗体投与群と Veh 群を比較しました。抗スクレロスチン抗体投与群では4週で壊死し Empty lacunae の減少と骨梁構造の出現が観察されました。(図2)

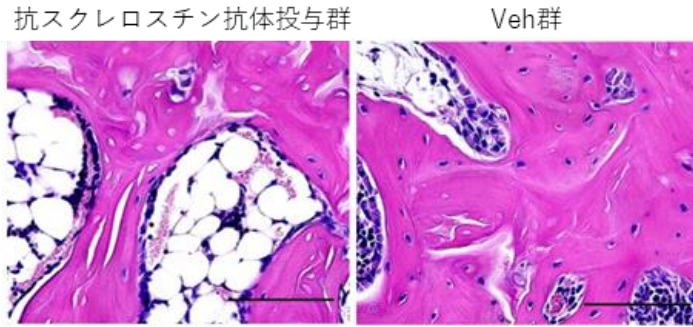


図2 術後4週でのHE染色

阻血性大腿骨顆部壊死マウスモデルを用いて大腿骨顆部の RT-PCR を行いました。抗スクレロスチン抗体投与群では虚血性壊死側での β カテニンの増加、IL-6 の減少を認めました。(図3) また免疫組織染色でも同様に IL-6 の抑制を認めました。

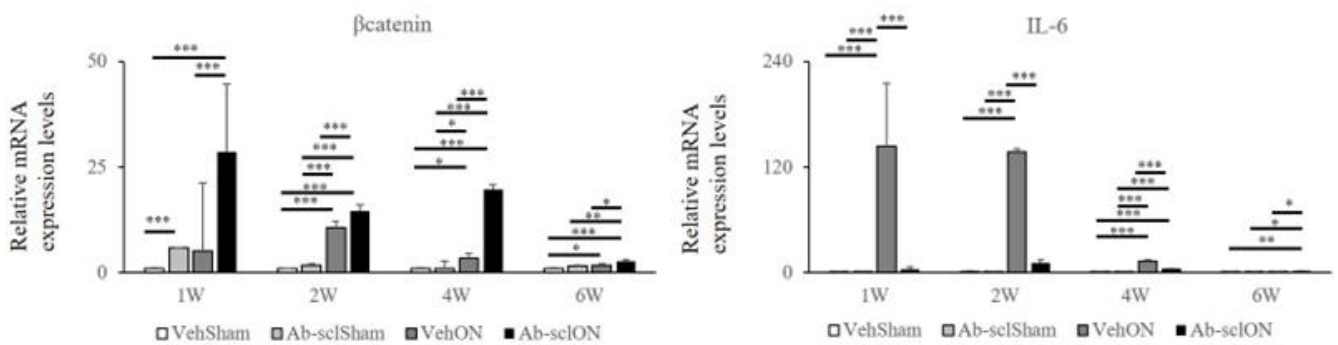


図3 大腿骨顆部RT-PCR

破骨細胞を染色する TRAP 染色を行いました。術後2週において阻血性壊死側の抗スクレロスチン投与群で破骨細胞の有意な減少を認めました。(図4)

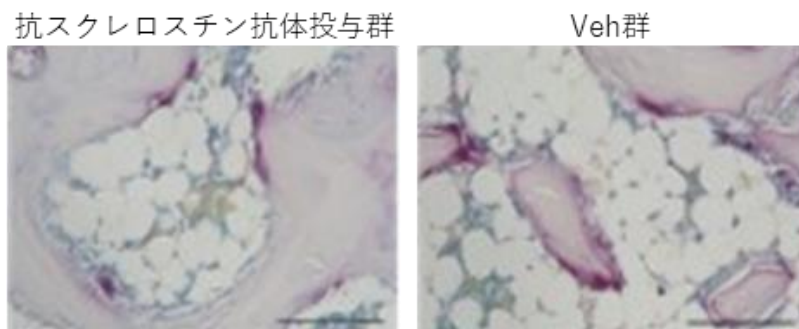


図4 術後2週でのTRAP染色

μ CT では虚血性壊死側にて抗スクレロスチン抗体投与群による BV/TV の増加を壊死手術側、Sham 手術側ともに認めました。また壊死手術側の大腿骨顆部の圧潰抑制を術後6週の抗スクレロスチン群で認めました。(図5)

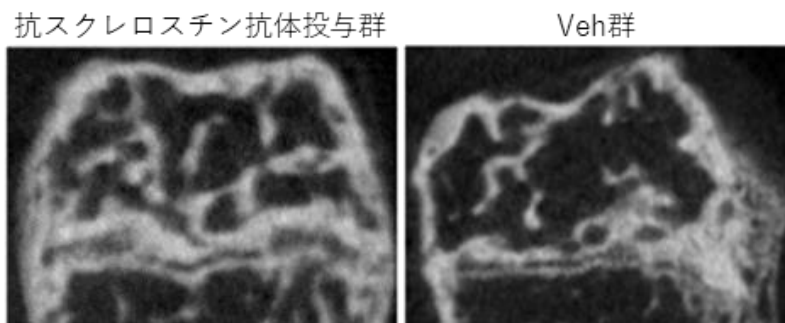


図5 術後6週での μ CT

3. 今後の展開

本研究では、抗スクレロスチン抗体が阻血性壊死大腿骨顆部の IL-6 の発現と関連し、Empty lacunae の減少の促進、破骨細胞の減少にもつながり、大腿骨顆部の圧潰を抑制することが示されました。このことは現在骨粗しょう症薬として使用されている抗スクレロスチン抗体であるイベニティが大腿骨頭壊死症の治療薬となりうる可能性が示唆されます。今後大腿骨頭壊死症患者に対してイベニティの使用などの前向き研究などが必要と考えています。

4. 用語説明

- *1 β カテニン: Wnt シグナル伝達経路において重要な役割を果たすたんぱく質。細胞の増殖、分化にかかわる。
- *2 インターロイキン-6 (IL-6): サイトカインと呼ばれるたんぱく質の一種。さまざまな免疫細胞から分泌され炎症を関連している。
- *3 Wnt/ β カテニン経路: Wnt シグナル分子によって活性化し、 β カテニンが核内に蓄積することによって活性化する経路。がんの発生や骨粗しょう症と関連する。
- *4 抗スクレロスチン抗体: 骨に特異的に発現する Wnt/ β カテニン経路の阻害物質であるスクレロスチンを阻害することで Wnt/ β カテニン経路の活性化をする抗体。近年骨粗しょう症治療に使われる。
- *5 阻血性大腿骨顆部壊死マウスモデル: 大腿骨顆部に分布する4本の血管を収縮することで効率に大腿骨顆部の壊死をおこすことができるマウスモデル。
- *6 Empty lacunae: 細胞が失われてできた空洞のこと。骨壊死の特徴的な病理像。
- *7 μ CT: 骨組織などの微細構造や解剖学的特徴を調査するために使用される CT。

【論文情報】

雑誌名: Bone

論文タイトル: Anti-sclerostin antibody therapy prevents post-ischemic osteonecrosis bone collapse via interleukin-6 association

著者名・所属名: Yuto Ozawa, Yasuhiko Takegami, Yusuke Osawa,
Takamune Asamoto, Shinya Tanaka, Shiro Imagama

Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of
Medicine; 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Japan.

DOI: [10.1016/j.bone.2024.117030](https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117030)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bon_240314en.pdf