骨形成不全症による二次性骨粗鬆症に対するロモソズマブの効果

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科¹⁾ 同 整形外科・脊椎外科²⁾

加藤 創生¹⁾ 古家美菜絵¹⁾ 大野久美子²⁾ 齋藤 琢²⁾ 伊東 伸朗¹⁾

背 景

骨形成不全症(Osteogenesis Imperfecta:OI)は、まれに認められる、遺伝性の骨脆弱性疾患である。報告されている OI の発症率は推定で出生数 10 万人に 6～7 人である。OI の 85%～90%は 1 型コラーゲンをコードする 2 つの遺伝子(COL1A1、COL1A2)の変異と関連しており、常染色体優性遺伝形式を示す骨変形を伴わない軽症例が多い。COL1A1 および COL1A2 はそれぞれ 1 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖および $\alpha 2$ 鎖をコードしている。1 型コラーゲンは骨皮質に最も多く存在し、COL1A1、COL1A2 変異による 1 型コラーゲンの量的・構造的異常が原因で脆弱性骨折を繰り返し、その症状は軽症例から重症例まで多様で、常染色体劣性遺伝形式を示す重症例では時に椎体や四肢の骨変形を示す症例から出生直後に死亡する周産期致死型まで存在する¹⁾。一方で軽症例では生涯にわたって明らかな症状がなく骨密度測定で偶然発見される例もある。OI 全般に認められる代表的な臨床症状は骨脆弱性による長管骨の易骨折性と脊柱骨の変形である。骨脆弱性のために運動発達が遅延しうる。また青色強膜、歯牙(象牙質)形成不全、難聴、関節皮膚の過伸展、心臓弁の異常などが出現することもある。特に骨変形による骨痛、脊柱変形による呼吸機能障害、難聴、心臓弁(特に、大動脈弁、僧帽弁)の異常による心不全は年長以降に生じることが多い。また骨脆弱性は成人後も継続し、妊娠・出産や加齢に関係して悪化するため、生涯に渡る管理・治療が必要である²⁾。OI 関連二次性骨粗鬆症では特に小児例を中心にビスホスホネートが用いられることが多く、骨密度改善効果がある。しかしながら、投与期間や投与量に関して一定の見解はなく、同剤の OI における骨折抑制効果は確立されていない³⁾。そのほか、デノスマブとテリパラチドの骨密度改善効果

も報告されているが、治療法として確立されたものはない。抗スクレロチン抗体であるロモソズマブ(210mg/月、皮下注射)は新規に開発された骨芽細胞での WNT シグナル増強を介した骨形成促進作用を有する骨粗鬆症治療薬で、本邦では 2018 年 12 月に骨粗鬆症に対して製造販売承認が得られた。他方、OI による二次性骨粗鬆症に対してロモソズマブを使用した報告は今までにない。今回、ロモソズマブを使用する成人 OI および OI 疑い例とその関連疾患疑い例での骨密度、骨代謝などの臨床的経過について当院コホートをを用いて検証した。

1. 方 法

当院でロモソズマブを投与している骨粗鬆症患者のうち、既報の OI 遺伝子変異が確認された 1 例と、既報にはないが機能解析ツール(SIFT、Polyphen2、MutationTaster)のうち複数で機能障害を起こしうると判定され^{4)–6)}、かつ、東北メディカル・メガバンク機構(ToMMo)が公開している日本人のリファレンスパネルにおけるバリエーション頻度が 0.5%以下であることが確認されたバリエーションを OI および骨粗鬆症・偽性神経鞘腫症候群に関連する遺伝子に有する 4 例の OI 疑い例とその関連疾患疑い例を対象とした。OI 遺伝子変異の検索はかずさ遺伝子検査室に依頼し、表 1 に記載の OI および骨粗鬆症・偽性神経鞘腫症候群に関連する遺伝子における exon ならびにその intron との境界領域(intron 内部、20 塩基まで)についてハイブリキャプチャー方によるターゲット次世代シーケンズ解析法を用いて解析した⁷⁾。該当する症例の年齢、性別、身長、過去の治療歴、治療前および治療中の骨折歴、OI に関連する身体所見(青色強膜)の有無、ROM 開始前および開始半年後の腰椎・大腿骨骨密度を後ろ向きに収集した。

表 1. 本研究で解析対象とした遺伝子一覧

遺伝子名	
骨形成不全症及び骨粗鬆症	COL1A1, COL1A2, IFITM5, SERPINF1, CRTAP, P3H1, SERPINH1,
類縁疾患に関連する遺伝子	FKBP10, SP7, BMP1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, PLOD2, LRP5,
	ALPL, PLS3, SPARC, FAM46A, MBTPS2

2. 結 果

5例のデータを表2に示す。男性4例、女性1例、年齢中央値45歳(34～52歳)であった。1例でCOL1A1に既報の遺伝子変異(COL1A1 c.1243C>T)^aが確認され、LRP5のバリエーションを2例で、COL1A2とCREB3L1のバリエーション1例ずつ認めた。既報の遺伝子異常を有する症例では大腿骨密度(YAM%)は59%と著明に減少しており、小児期からの多数の脆弱性骨折歴を呈していた。また、身体所見上は青色強膜を認め、OIとして矛盾しない所見であった。一方で、バリエーションを有する4例はいずれも青色強膜は認めなかったが、3例(症例3、4、5)で複数回の骨折歴があった。骨折歴のない症例2は前医で骨粗鬆症と診断されすでに投薬治療が開始されていたため当院受診時の骨密度は正常化していたが、若年男性例で骨密度低下を呈していたためOI関連遺伝子検査を実施し、COL1A2にバリエーションを認めている。

ロモソズマブ開始前とロモソズマブ開始半年後の大腿骨骨密度変化(図1)、腰椎骨密度変化(図2)を示す。ROM投与前の大腿骨頸部、腰椎骨密度(YAM)の中央値は70%、75%で、ROM開始から半年後の変化率中央値はそれぞれ1.7%、24%であった。投与中に新規脆弱性骨折を起こした症例は無かった。変異およびバリエーションを有する遺伝子のカテゴリー別に骨密度改善効果を比較すると、骨コラーゲンに関連する遺伝子(COL1A1およびCOL1A2)に変異およびバリエーションを有する症例での大腿骨・腰椎骨密度変化平均値は2.2%、7.6%であるのに対して、それ以外の遺伝子(LRP5、CREB3L1)にバリエーションを有する症例では0.3%、26.5%であった。

表2. 本研究で検出された遺伝子変異及びバリエーション一覧および臨床データ

a 変異およびバリエーションはすべてヘテロ接合

b 病的変異と既報あり

c 病的変異とする報告はないが、複数の *in silico* ツールで機能障害を起こし得ると判定

症例	年齢/ 性別	変異/バリエーション ^a	身長 (cm)	骨密度(%YAM) 大腿骨頸部/腰椎	骨折回数	青色 強膜
1	34M	COL1A1 c. 1243C>T ^b	167	59/86	多数	+
2	39M	COL1A2 c. 1439T>C ^c	170	75/86	0	—
3	50M	CREB3L1 c. 753C>T ^c	150	70/66	8	—
4	45F	LRP5 c. 1016-6C>G ^c	160	81/75	8	—
5	52M	LRP5 c. 2392A>G ^c	170	54/54	4	—

図1. 治療開始前および治療開始半年後の骨密度変化(大腿骨)

図2. 治療開始前および治療開始半年後の骨密度変化(腰椎)

3. 考 察

症例数は限られるが、ロモソズマブ投与によって特に腰椎で著明な骨密度改善効果が認められた。原発性骨粗鬆症男性例にロモソズマブを投与した場合、半年後の大腿骨頸部・腰椎骨密度のYAM上昇率はそれぞれ1.6%、9.0%と報告されており⁸⁾、ロモソズマブは原発性骨粗鬆症と同様かそれ以上の効果をOIや骨粗鬆症・偽性神経鞘腫症候群などで期待できる可能性がある。変異・バリエントを有する遺伝子別に骨密度変化を比較すると、特に腰椎骨密度変化において特に変化率に差を認め(*COL1A1*・*COL1A2*: 0.3%、*LRP5*・*CREB3L1*: 26.5%)、*COL1A1*・*COL1A2*以外にバリエントを有する症例で著明な腰椎骨密度の増加を認めた。*COL1A1*、*COL1A2*変異によるOIでは1型コラーゲンの量的・構造的異常が原因で骨密度が低下し脆弱性骨折を繰り返すこととなる⁹⁾。一方で、現在まで*COL1A1*、*COL1A2*以外に多数のOIの原因遺伝子が確認されており、コラーゲンの翻訳後修飾およびintracellular traffickingに関する遺伝子や、骨芽細胞分化や骨芽細胞機能に関わる遺伝子などが含まれる¹⁾。これらの遺伝子異常は主に常染色体劣性遺伝形式を示す中等症～重症例が多い。今回バリエントを有していた遺伝子のうち、*CREB3L1*は*COL1A1*の発現に関与しており¹⁰⁾、*LRP5*はWNTシグナルの上流に位置する受容体をコードする遺伝子であるため¹¹⁾、これら遺伝子のバリエントは1型コラーゲンの特に量的異常に関わっている。このような病態を考慮すると、ロモソズマブは骨形成促進作用によって、*COL1A1*・*COL1A2*遺伝子そのものの異常による1型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖および $\alpha 2$ 鎖の質の異常は改善させないものの、その周辺遺伝子の片側アレルの障害による部分的な1型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖および $\alpha 2$ 鎖の量的異常は補うことができる可能性が今回の検討における*COL1A1*・*COL1A2*遺伝子とそれ以外の遺伝子における骨密度上昇率の差から示唆された。今後さらに多くの症例において同様の解析を実施することで、OIの軽症例におけるロモソズマブ反応群、不応群の鑑別が臨床的に実施できる可能性がある。

文 献

- 1) Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism* 2018; 80: 27-37.
- 2) Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2016; 387: 1657-1671.
- 3) Besio R, Forlino A. Expert Opinion on Orphan Drugs Treatment options for osteogenesis imperfecta. 2015; 3: 165-181.
- 4) Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat. Methods* 2010; 7: 248-249.
- 5) Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009; 4: 1073-1082.
- 6) Schwarz JM, Rödelsperger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat. Methods* 2010; 7: 575-576.
- 7) Fujiki R, Ikeda M, Yoshida A, Akiko M, Yao Y, Nishimura M, Matsushita K, Ichikawa T, Tanaka T, Morisaki H, Morisaki T, Ohara O. Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagnostics* 2018; 20: 572-582.
- 8) Michael Lewiecki E, Blicharski T, Goemaere S, Lipuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L, Horlait S. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3183-3193.
- 9) Lim J, Grafe I, Alexander S, Lee B. Genetic causes and mechanisms of Osteogenesis Imperfecta. *Bone* 2017; 102: 40-49.
- 10) Symoens S, Malfait F, D'Hondt S, Callewaert B, Dheedene A, Steyaert W, Bächinger HP, De Paepe A, Kayserili H, Coucke PJ. Deficiency for the ER-stress transducer OASIS causes severe recessive osteogenesis imperfecta in humans. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 154.
- 11) Long F. Building strong bones: Molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012; 13: 27-38.