

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461104

研究課題名(和文)新規骨粗鬆症治療薬デノスマブによる冠動脈石灰化抑制効果の検討

研究課題名(英文)Effect of osteoporosis therapy with receptor activator for NFkappa B ligand inhibitor on coronary calcifications

研究代表者

廣野 暁 (HIRONO, Satoru)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：40401765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パイロット研究としてデノスマブ投与による冠動脈石灰化進展抑制効果および安全性の検討を行った。骨粗鬆症を合併した冠動脈疾患患者12症例に対してデノスマブ投与を行い、うち10例において評価可能であった。デノスマブ投与により骨密度は 0.662 ± 0.11 g/cm² から 0.679 ± 0.12 g/cm²まで改善した。主要評価項目である冠動脈石灰化スコアは 366.5 ± 438.0 から 362.9 ± 435.1 まで改善しており、石灰化の進展を抑制する可能性が示唆された。さらに骨密度改善度と石灰化改善率には相関関係があり、本薬剤が骨粗鬆症に有効であれば、冠動脈石灰化に対しても抑制効果を示す可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the effect of denosumab, a receptor activator for NF- B ligand (RANKL), on vascular calcifications in patients with ischemic heart disease and osteoporosis. Female patients with both ischemic heart disease and osteoporosis were included in the study. We performed cardiac computed tomography to evaluate coronary artery calcification using the Agatston score. Then, one year after administration of denosumab, we measured their coronary calcium score as the primary outcome and compared their scores with those of a control group of female patients. The study included 10 patients receiving denosumab treatment. Mean age was 75.7 ± 6.3 years. The average bone density improved from 0.662 ± 0.11 g/cm² to 0.679 ± 0.12 g/cm². Calcium score improved from 366.5 ± 438.0 to 362.9 ± 435.1 . Results show that osteoporosis therapy with a RANKL inhibitor effectively inhibits the progression of coronary calcifications.

研究分野：循環器内科学

キーワード：冠動脈石灰化 RANKL 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患患者において冠動脈の石灰化の有無はカテーテル治療の成否を左右するだけでなく、患者の予後、医療費節減の両面で重要な課題であるが、冠動脈石灰化を抑制しうる有効な治療法は確立していない。

平成25年3月、新規骨粗鬆症薬としてRANK リガンド(破骨細胞の形成・機能・生存に重要な役割を果たす蛋白質)を標的とするヒト型モノクローナル抗体であるデノスマブ(市販名プラリア)の製造販売が国内で承認された。RANK リガンドを特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する。その結果、皮質骨及び海綿骨の骨量を増加させ、骨強度を増強させると考えられているが、本薬剤は骨粗鬆症だけでなく血管石灰化を抑制する可能性も示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では骨粗鬆症を合併した冠動脈疾患患者に対して、デノスマブを投与し、6ヵ月から12ヵ月後の冠動脈石灰化(CAC)スコアを冠動脈CTで評価し、冠動脈疾患患者におけるデノスマブの安全性ならびに有効性として冠動脈石灰化の抑制が見られるかどうかを評価する。

3. 研究の方法

冠動脈病変が疑われ、冠動脈CTを施行した患者のうち、適格性を確認し、患者本人に説明の上、書面による同意を得た。冠動脈疾患に対する治療はPCI、CABG、保存的内科治療のいずれかを行った。骨粗鬆症の診断は原発性骨粗鬆症の診断基準2012年度改訂版に基づき、専門分野の医師により行った。骨粗鬆症の診断確定後、デノスマブ60mgの皮下注射を施行した。デノスマブは半年毎に投与を行った。6ヵ月後から12ヵ月後に冠動脈CT等により冠動脈の石灰化の評価を行った。

【主要評価項目】

冠動脈石灰化(CAC: Coronary Artery Calcification)スコアの改善度

【副次評価項目】

- (1)心血管事故(心臓死、非致死的心筋梗塞、血行再建術の施行、脳卒中)
- (2)心臓足首血管指数(CAVI: Cardio Ankle Vascular Index)の改善度
- (3)上腕・足関節血圧比(ABPI: Ankle brachial pressure index)の改善度
- (4)脈波伝播速度(aPWV: Aortic Pulse Wave Velocity)の改善度
- (5)内膜中膜複合体厚(IMT: Intima Media Thickness)の改善度

4. 研究成果

パイロット研究としてデノスマブ投与による冠動脈石灰化進展抑制効果および薬剤安全性の検討を行った。骨粗鬆症を合併した

冠動脈疾患患者12症例に対してデノスマブ投与を行い、うち10例において評価可能であった。

デノスマブ投与により骨密度は 0.662 ± 0.11 g/cm² から 0.679 ± 0.12 g/cm² まで改善し、その改善率は2.5%であった。

主要評価項目であるCACスコアは 366.5 ± 438.0 から 362.9 ± 435.1 まで低下、CACスコア改善率は1.8%と有意差はつかないものの改善傾向がみられており、石灰化進展抑制のみならず、石灰化を改善する可能性が示唆された。さらに骨密度改善度とCAC改善率には相関関係があり、本薬剤が骨粗鬆症に有効であれば、冠動脈石灰化に対しても抑制効果を示す可能性が示唆された(図1)。

副次評価項目として心血管事故(心臓死、非致死的心筋梗塞、血行再建術の施行、脳卒中)の出現はなく、冠動脈疾患患者に対するデノスマブ投与の安全性に問題はなかった。

内膜中膜複合体厚(IMT)は5例の患者のみ、心臓足首血管指数(CAVI)に関しては4例の解析のみでの解析であるが、いずれも有意な変化はなかった。

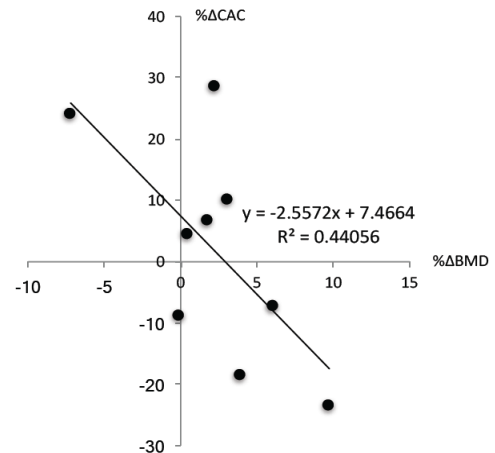


図1 骨密度改善率とCACスコア改善率

% BMD: 骨密度改善率, % CAC: 冠動脈石灰化スコア改善率. デノスマブによる骨密度改善が良好である症例ではCACスコアが改善する傾向が見られた

本研究では骨粗鬆症を合併した冠動脈疾患患者に対して、デノスマブ投与による冠動脈石灰化の抑制効果についての観察研究を計画・実施した。本薬剤の冠動脈疾患患者に対する安全性は問題なく、忍容性も良好であった。CACスコアの有意な改善は得られてはいるが、これまでの報告ではCACスコアの自然経過として年間約33%増加するとされている。これを踏まえれば本パイロット試験では冠動脈石灰化の進行を抑制している可能性が示唆された。

さらに本試験終了後にはデノスマブと標準治療(新世代ビスホスホネート系薬剤)との無作為化比較検討試験を多施設共同で

行い、冠動脈石灰化抑制効果の優位性を証明し、さらに心血管イベント抑制効果について検証することも計画している。この介入試験により冠動脈石灰化抑制効果ならびに心血管イベント抑制効果を示し、デノスマブの虚血性心疾患への適応拡大を目指す。現在、適応は骨粗鬆症の女性患者と限定されており、本研究においても女性患者が対象であるが、虚血性心疾患は男性患者の有病率が高く、男性への適応拡大も目指す。将来的には頸動脈狭窄、大動脈瘤、腎動脈石灰化による腎不全への適応拡大も考慮し、これらの疾患を併存する患者においてはその評価も行う。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

須田将吉、清水逸平、南野徹「血管老化と Men's Health」日本医師会雑誌 145(2), 239-242, 2016-05、査読なし、
URL:<https://www.med.or.jp/cme/jjma/newmag/14502/14502con.html>

須田将吉、林由香、吉田陽子、南野徹。「中枢によるインスリン感受性制御-BDNF を中心に」内分泌・糖尿病・代謝内科 38:1, 25-32, 2014、査読なし、URL:
<http://www.kahyo.com/item/B201401-381>

須田将吉、林由香、吉田陽子、南野徹。「2025 年を見すえた心不全診療ロードマップ 心筋血流に介入する」内科 113(3), 443-447, 2014、査読なし、URL:
<http://www.pieronline.jp/content/issue/0022-1961/113030>

須田将吉、林由香、吉田陽子、南野徹。「臓器連関と心血管疾患：心臓-脂肪連関」細胞工学 33(5), 504-507, 2014、査読なし
URL:
<http://gakken-mesh.jp/journal/detail/9784780901542.html>

Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, Minamino T.
DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):967-977. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.008>、査読有

Yoshida Y, Hayashi Y, Suda M, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yamashita M, Kobayashi Y, Shimizu I, Minamino T.

Notch Signaling Regulates the Lifespan of

Vascular Endothelial Cells via a p16-Dependent Pathway. *PLoS One.* 2014; 9(6).
DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100359> 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

池上龍太郎、小澤拓也、須田将吉、柳川貴央、尾崎和幸、樋口浩太郎、中村裕一、松原琢、廣野暁、南野徹 Effect of Osteoporosis Therapy with a Receptor Activator for NF- κ B Ligand Inhibitor on Coronary Calcifications. 日本循環器学会 2017, poster session、平成 29 年 3 月 17-19 日、石川県立音楽堂他(石川県金沢市)

Masayoshi Suda, Ippei Shimizu, Yohko Yoshida, Yuka Hayashi, Goro Katsumi, Hiromi Kayamori, Ryutaro Ikegami, Takayuki Wakasugi, Takuya Ozawa, Tohru Minamino
A crucial role for senescence-associated glycoprotein in the maintenance of vessel homeostasis. 欧州心臓病学会(ESC) 2016、平成 28 年 8 月 26 日~9 月 1 日、ローマ(イタリア)

Masayoshi Suda, Ippei Shimizu, Yohko Yoshida, Yuka Hayashi, Goro Katsumi, Hiromi Kayamori, Ryutaro Ikegami, Takayuki Wakasugi, Takuya Ozawa, Tohru Minamino
A crucial role for senescence-associated glycoprotein in the maintenance of vessel homeostasis
19th International Vascular Biology Meeting、平成 28 年 10 月 29 日~11 月 4 日
ボストン(アメリカ)

Masayoshi Suda, Ippei Shimizu, Yohko Yoshida, Yuka Hayashi, Goro Katsumi, Hiromi Kayamori, Ryutaro Ikegami, Takayuki Wakasugi, Takuya Ozawa, Tohru Minamino
A Crucial Role of Senescence-associated Glycoprotein(SAGP) in the Maintenance of Vessel Homeostasis
AHA2015、平成 27 年 11 月 11 日、オーランド(アメリカ)

〔図書〕(計 3 件)

須田将吉、吉田陽子、清水逸平、南野徹「脂質代謝異常と関連疾患 上巻 疾患モデルの作製と利用」(第 13 節 p53) LIC、2015、131-136

須田将吉、南野徹「新・血栓止血血管学 血管と血小板」(9 メタボリック症候群と血

栓症) 金芳堂、2015、96-102

須田将吉, 南野徹「アンチエイジング医学の基礎と臨床」(B 1 細胞医学の理解-細胞老化とエイジング) MEDICAL VIEW、2015、69-70

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

廣野 暁 (HIRONO, Satoru)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：40401765

(2) 研究分担者

小澤 拓也 (OZAWA, Takuya)

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：70467075

須田 将吉 (SUDA, Masayoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・医員

研究者番号：70467075

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし