

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19571

研究課題名(和文) 関節リウマチにおけるhepcidinの動態と骨粗鬆症に関する臨床的解析

研究課題名(英文) Serum hepcidin levels and osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者

佐藤 弘恵 (Sato, Hiroe)

新潟大学・保健管理・環境安全本部・講師

研究者番号：80705963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では関節リウマチに伴う骨粗鬆症進展とIL-6を介するヘプシジンの変動に焦点を絞り、骨代謝および治療薬との関連について臨床的に解析した。血清ヘプシジン濃度は鉄代謝と強く関連したが、骨代謝マーカーや骨密度とは関連を指摘できなかった。治療薬によりヘプシジン濃度に差があったことから、生物学的製剤、特にTCZ使用によるヘプシジンを介した影響について今後さらに検討を進めたい。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the serum level of hepcidin in patients with rheumatoid arthritis (RA) and sought to identify association between osteoporosis and inflammation, and differences in hepcidin levels among patients treated with certain therapeutic drugs. Serum hepcidin levels were related to the anemia of inflammation but not to bone metabolic markers and bone mineral density in patients with RA. Serum hepcidin levels were different among certain therapeutic drugs.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：ヘプシジン 関節リウマチ 骨粗鬆症

1 . 研究開始当初の背景

骨粗鬆症関連骨折は高齢化が進行する現代社会では深刻な問題となっている。関節リウマチ (RA) は骨粗鬆症の独立した危険因子であり、傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症を引き起こす。その原因・病態は、炎症性サイトカインの関与、骨代謝活動性の低下、ステロイド治療の影響などが複雑に絡み合って惹起されると考えられているが全貌は不明である。

近年の生物学的製剤の登場により、RA の治療は飛躍的に進歩し完全寛解も可能となり、RA 患者の平均寿命も古典的 DMARDs が主流であった 1980 年代と比較して著しく改善傾向にある。しかしながら、生物学的製剤である TNF 抑制薬は古典的 DMARDs に比較して全身性骨粗鬆症改善効果は同等であることを示す報告もある (Kawai VK et al. Curr Opin Rheumatol. 2012;24:576)。長期の RA 患者の治療管理において骨粗鬆症関連骨折の予防対策は極めて重要な課題であり、生物学的製剤の役割解明が求められている。また、生物学的製剤が無効もしくは効果不十分な RA 症例や、合併症や経済的な理由などにより生物学的製剤治療の恩恵を十分受けられない症例も少なくない。

以上のことから、RA 患者における骨粗鬆症の問題は、近年登場した生物学的製剤による RA 治療法確立の上で必須の研究課題に位置づけられる。

我々は先行研究において骨のミネラル代謝と異所性石灰化に関連する fibroblast growth factor-23 (FGF23) について検討を試みた。FGF23 は骨細胞から産生され、腎尿細管からのリンの再吸収を抑制すると同時にビタミン D の活性化を阻害し、低リン血症性骨軟化症や二次性副甲状腺機能亢進症などの骨代謝疾患に関与するホルモンである。我々の検討では血清クレアチニンが正常範囲の RA 女性患者 61 人において FGF23 は腎機能には関連せず、炎症反応や DAS28、MMP-3 と正の相関を認め、リウマチの疾患活動性との関連が示唆された。さらに FGF23 は骨吸収マーカーである 1 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) と負の相関を認めたことから、RA 患者の骨代謝に関与していることを明らかにした (Sato H. et al. Intern Med. 2016; 55: 121-6)。

近年 FGF23 に鉄代謝が強く影響されることが明らかにされ、ヘプシジンの役割が注目されている。ヘプシジンは肝臓で産生され、鉄負荷や IL-6 により上昇し、マクロファージからの鉄の放出抑制、腸からの鉄取り込みを抑制することで貧血に関連する。さらに *in vitro* の実験でヘプシジンが破骨細胞からのカテプシン K、MMP-9 や TRACP-5b 産生を亢進させることから骨吸収に関与する可能性が示唆されている (Zhao GY et al. Inflammation 2015; 38: 718-26)。

RA においては、慢性炎症に伴う貧血にヘプ

シジンが関連し、TNF 抑制薬より IL-6 抑制薬が貧血改善に有効性を示唆する報告がある (Song SN et al. Arthritis Res Ther. 2013; 15:R141)。

これまで RA におけるヘプシジンと骨代謝に関する報告はないが、RA による炎症と骨粗鬆症を結びつける新たな因子であることが推測される。この仮説に基づけばヘプシジン抑制が新たな骨粗鬆症の治療となる可能性もあり、病態解明とともに新規治療への足掛かりになり得る。また、ヘプシジンをより直接的に抑制するであろう IL-6 阻害薬である トシリズマブが RA 治療で用いられる生物学的製剤の中でも骨粗鬆症進展をより抑制する可能性も考えられる。本研究では、ヘプシジン抑制が RA 骨粗鬆症克服へのターゲット治療になるかを臨床的に明らかにすることを旨とした。

2 . 研究の目的

本研究では RA に伴う骨粗鬆症進展と IL-6 を介する液性因子ヘプシジンの変動に焦点を絞り、骨代謝および治療薬との関連について臨床的に解析する。本研究では、RA 骨粗鬆症の病態解明、特にヘプシジン抑制が RA 骨粗鬆症克服へのターゲット治療になるかを明らかにすることを目的にした。

3 . 研究の方法

本研究参加の同意を得た症例 RA 患者 262 例を対象とした。保存血清を用い、血清 FGF23 濃度は ELISA 法 (Kainos Laboratorie)、血清ヘプシジン濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。診療録を用い RA および骨粗鬆症についての治療を含む病歴、疾患活動性 (DAS-28(4)CRP、MMP-3、CRP)、貧血、鉄代謝 (血清鉄、血清フェリチン、不飽和鉄結合能、トランスフェリン飽和度)、その他の検査データ (血清クレアチニン、eGFR、血清アルブミン、白血球・血小板数など) とともに、骨密度 (腰椎および大腿骨頸部) や骨代謝マーカー (骨型アルカリホスファターゼおよび TRACP-5b) による骨粗鬆症との関連について解析した。統計方法として Spearman 順位相関、3 群間の比較を Kruskal-Wallis 検定で行いその後の検定は Mann-Whitney の U 検定 (Bonferoni 法で調整) を用いた。p<0.05 を有意水準とした。

4 . 研究成果

対象とした症例の平均年齢は 67.5 ± 11.4 歳、女性が 77.5% を占めていた。メトトレキサート使用は 52.7%、生物学的製剤使用は 33.6%、トシリズマブ (TCZ) 使用は 8% であった。血清ヘプシジン濃度は平均 14.3 ± 19.7 ng/mL、血清 FGF23 は 59.3 ± 32.9 pg/mL であった。血清 FGF23 とヘプシジン濃度は有意な相関を認めなかった ($r=-0.019$, $p=0.764$)。しかし、血清 FGF23 は eGFR ($r=-0.339$, $p<0.001$)、年齢 ($r=0.229$, $p<0.001$)、MMP-3

($r=0.191$, $p=0.002$), 補正 Ca ($r=0.174$, $p=0.005$), CRP ($r=0.129$, $p=0.036$), 赤血球 ($r=-0.123$, $p=0.047$) と相関を認めた。一方, 血清ヘプシジン濃度は血清フェリチン ($r=0.816$, $p<0.001$), 不飽和鉄結合能 ($r=-0.708$, $p<0.001$), トランスフェリン飽和度 ($r=0.488$, $p<0.001$), 血清鉄 ($r=0.307$, $p<0.001$), CRP ($r=0.257$, $p<0.001$), DAS28-CRP ($r=0.133$, $p=0.032$), 血小板数 ($r=-0.172$, $p=0.005$), 赤血球数 ($r=-0.123$, $p=0.047$) と相関を認めた。TRACP-5b, 骨型 ALP および骨密度については血清ヘプシジンおよび血清 FGF23 とも有意な相関を認めなかった。TCZ 非使用 RA 患者 241 人についても同様の結果であったが, FGF23 は骨型 ALP と相関を認めた ($r=-0.128$, $p=0.047$)。生物学的製剤以外の DMARDs 使用群 (csDMARDs 群), TCZ 以外の生物学的製剤使用群 (Bio 群) と, TCZ 使用群 (TCZ 群) の 3 群について, 血清ヘプシジン濃度は有意な差を認めなかった ($p=0.028$), 血清 FGF23 濃度は有意な差を認めなかった ($p=0.659$)。その後の多重比較では, 血清ヘプシジンおよび FGF23 濃度について有意な相関を認めなかった。

血清ヘプシジン濃度と血清 FGF23 濃度は相関しなかったが, 両者とも RA の炎症の程度, 赤血球数と弱い相関を認めた。血清ヘプシジン濃度は鉄代謝と強く関連し, 血清 FGF23 濃度は腎機能と, RA の骨破壊, 骨代謝の影響を受けることが示唆された。血清ヘプシジン濃度と骨粗鬆症の関連については骨代謝マーカーや骨密度との直接的な関連は認められなかった。治療薬によりヘプシジン濃度に差があったことから, 生物学的製剤使用および TCZ 使用によりヘプシジン抑制が強くなることが考えられた。

近年鉄過剰による骨吸収促進が動物モデルで示され (Xiao et al. J Endocrinol 2015 ;226:121-34, Sun et al. Gene 2014; 543:161-5), さらに *in vitro* の実験で鉄過剰による酸化ストレスが Wnt シグナルを抑制し骨形成が低下する機序も指摘されている (Chen et al. Exp Ther Med. 2015 ;10:7-11)。これらの知見から, ヘプシジンに加えて, 鉄自体による骨粗鬆症への影響についても研究が進んできている。

RA では疾患活動性が高い場合に慢性炎症に伴う貧血が進行し, フェリチン上昇, 血清鉄減少, ヘプシジン産生増加がみられる。炎症による全身性の骨粗鬆症進行の一旦にヘプシジン増加が関与している可能性が考えられる。一方で, TCZ 使用によりフェリチン低下, 血清鉄増加, ヘプシジン低下がみられることから, TCZ 使用による血清鉄増加による骨代謝への影響についても懸念される。

上記のように RA による炎症と骨粗鬆症を取り巻く要因は複雑に作用しており多面的に考察していく必要がある。

生物学的製剤, 特に TCZ によるヘプシジン抑制や鉄の動態の変化が RA 患者の骨粗鬆症

に関連している可能性について, 今後さらに検討を進めたい。

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 0 件)

[学会発表](計 2 件)

Hiroe Sato, Chinatsu Takai, Eriko Hasegawa, Yumi Nomura, Daisuke Kobayashi, Hiroshi Otani, Asami Abe, Satoshi Ito, Hajime Ishikawa, Kiyoshi Nakazono, Akira Murasawa, Yoichi Kurosawa, Ayako Wakamatsu, Yukiko Nozawa, Takeshi Nakatsue, Yoko Wada, Takeshi Kuroda, Masaaki Nakano, Ichiei Narita

「Lower serum hepcidin in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab than other biological DMARDs or non-biological drugs」
日本リウマチ学会学術総会
(2018年4月 東京)

佐藤弘恵, 高井千夏, 伊藤聡, 近藤直樹, 中枝武司, 和田庸子, 風間順一郎, 黒田毅, 中野正明, 成田一衛

「関節リウマチ患者における血清 FGF23 およびヘプシジン濃度と骨代謝との関連についての検討」
日本骨粗鬆症学会
(2018年4月抄録受理, 10月発表予定
長崎市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 弘恵 (SATO, hiroe)

新潟大学保健管理センター

研究者番号：80705963

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()