

## 関節周辺部および腸骨における骨芽細胞・破骨細胞機能の定量的解析に関する研究

研究協力者 羽生 忠正 新潟大学医学部整形外科助教授

研究要旨：女性 RA 患者と対照群各 40 例の腸骨における組織形態計測と strut 解析の結果、RA 患者においては骨芽細胞系の抑制、逆転期の延長といった吸収から形成への uncoupling が起きていること、また骨梁の連結性が途絶しやすい特徴を有していること、未分化間葉系細胞から脂肪細胞への分化が充進している可能性は低いことなどを報告してきた。このことは、骨髄中に多数ある顆粒系細胞や炎症性サイトカインなどによる未分化間葉系細胞全体の抑制によるところが大きいと考えている。最近、核内転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) を介した抗炎症作用が報告されている。そこで、PPAR $\alpha$  のリガンドで知られる fibrate 系薬剤を用いた実験的アミロイドーシス（ア症）モデルを検討したところ、IL-6 の抑制が認められた。さらに、PPARs 添加で骨芽細胞への分化を促進したとの報告をあわせると、RA 患者における 2 次性アミロイドーシス（ア症）の抑制や骨関節の破壊あるいは全身性骨粗鬆症の治療薬として役立つ可能性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性関節リウマチ(RA)の患者さんの約 1 割は若くして椎体の圧迫骨折など全身性骨粗鬆症のためにほぼ寝たきり同様の状態になっていて、社会的および経済的損失はきわめて大きく。しかし、RA の全身性骨粗鬆症に関しては RA そのものか、あるいは不動やステロイド剤（ス剤）などの続発性の要因なのか明らかになっていない。私たちは RA 患者の全身性骨粗鬆症の発症機序ならびに原発性骨粗鬆症との相違点を組織形態計測による骨芽細胞・破骨細胞機能の定量的解析さらには構造解析<sup>1)</sup>を用い明らかにし、骨芽細胞系を刺激することで治療に結びつけたいと考えている。今回は、核内転写因子(PPAR)を介した抗炎症作用に注目し、マウス 2 次性ア症モデルを用い、fibrate の抗炎症作用によるア症の抑制効果および SAA・サイトカインへの影響を検討した。

### B. 研究方法

マウス・ア症モデルを作成し、fibrate の経口投与を 3 週間行った。脾臓におけるアミロイド沈着を組織学的に評価し、さらに経過中の血清アミロイド A

(SAA) 及び屠殺後の末梢血中および大腿骨骨髄上清中のサイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6) を ELISA で測定した。さらに、脛骨近位部の組織形態計測学的検討を行う。動物福祉・苦痛の軽減に十分は配慮して実験を行った。

### C. 研究結果

Fibrate 投与群は容量依存性に脾臓組織中アミロイド沈着及び血清 SAA 値を有意に抑制し、さらに炎症刺激で誘発される腹腔内の癒着・腹水の程度も明らかに軽減した。Fibrate 非投与群では骨髄上清中の IL-1 $\beta$ 、IL-6 値はともに炎症刺激後に増加した。IL-6 は fibrate 投与群で抑制された。

### D. 考察

PPAR $\alpha$  の脂質代謝における役割はよく理解され、リガンドである fibrate は既に臨床の場で広く使われている。PPAR $\alpha$  の抗炎症作用についてはこれまでも報告はあるが、主に限られた細胞（血管平滑筋や内皮細胞など）における in vitro study のみであり、in vivo study での炎症制御に関する報告はない。2 次性ア症は RA において、患者の予後を左右しうる

重要な合併症の一つであるが、決定的な治療法がない。Fibrate によりア症の発症と進展が抑制できたことは臨床的にも意義深い。

骨粗鬆症では骨量の減少と前後して骨髓中の脂肪細胞が増加し、脂肪髄の進展が観察される。したがって、原発性骨粗鬆症の発症および進展において、未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化が抑制され、脂肪細胞への分化が亢進している可能性が示唆されている。しかし、RA の病態研究では脂肪細胞への分化が亢進している事実はなかった。

著者らは、RA でもアルカリホスファターゼ (Alp)陽性の colony forming unit-fibroblastic (CFU-F)の形成数が、同年代の変形性股関節症患者に比べ、低値であること。また、組織形態計測からも骨芽細胞系の抑制、逆転期の延長といった吸収から形成への uncoupling について報告してきた。

一方、動物実験モデルの1つである II 型コラーゲン関節炎 (CIA) は関節炎近傍の脛骨近位部や関節炎を認めない腰椎部の組織形態計測を行うことで、RA の局所および全身性骨粗鬆症のモデル動物としても有用なことを報告した<sup>2)</sup>。さらに、人ではとらえにくい関節炎発症前からの骨髓内動態の検討で、骨芽細胞数の有意な減少ないし消失をとらえた<sup>3)</sup>。これらがヒト RA 骨代謝動態を解く鍵になるのではと考えている。

RA の全身性骨粗鬆症さらにはステロイド性骨粗鬆症の治療において、近年ビスフォスホネート製剤による破骨細胞の制御による治療が行われているが、骨折率の明らかな低下までは至っていない。前述したような病態からして、破骨細胞の抑制と骨芽細胞系の賦活の両方に強力に作用する治療が必要であろう。Demer LL らは PPARs 添加で骨芽細胞への分化を促進したとする報告や NF- $\kappa$ B の抑制の可能性などからみて、PPARs は RA 患者で抑制されている骨芽細胞系を賦活化させる有力な因子であり、全身性骨粗鬆症や骨関節破壊の治療という面でも臨床応用へ向けて検討を続けたい。

#### E. 結論

Fibrate は SAA 産生を制御し、実験的ア症を抑制

した。SAA やサイトカインを抑制できることから、PPARs を介した骨粗鬆症や骨関節破壊に対する新しい治療法の可能性が示唆される。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hanyu T, Arai K, Takahashi HE: Structural mechanisms of bone loss in iliac biopsies: comparison between rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 18: 193-200, 1999.

2) Hanyu T, Chotanaphuti T, Arai K, Tanaka T, Takahashi HE: Histomorphometric assessment of bone changes in rats with Type II collagen-induced arthritis. *Bone* 24(5): 485-490, 1999.

3) Mineral Density and Histomorphometric Assessment of Bone Changes in the Proximal Tibia in the Early Days Following Induction of Type II Collagen-induced Arthritis in Growing and Mature Rats. *JBMM* 19(2): in press, 2001

##### 2. 学会発表

日本リウマチ学会総会

羽生忠正ほか：腸骨組織形態計測による骨髓中の脂肪細胞に関する検討 —閉経後骨粗鬆症と慢性関節リウマチ患者との比較—*リウマチ* 40: 426, 2000  
BOA and JOA Combined Congress 2000

Hanyu T, Arai K, Murai T, Endo N: Structural mechanisms and bone marrow fat content in iliac biopsies: Comparison between rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis. (Abstract)

4 研究成果の刊行に関する一覧

書籍

| 著者氏名                                     | 論文タイトル名                                 | 書籍全体の編集者名                        | 書籍名                                | 出版社名                    | 出版地          | 出版年  | ページ      |
|--|---|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|--------------|------|----------|
| 西田圭一郎 他                                  | 変形性関節症軟骨にみられる関節破壊機序                     | 越智隆弘、菊池臣一                        | NEWMOOK 整形外科                       | 金原出版                    |              |      | 印刷中      |
| Okada Y.                                 | Proteinases and matrix degradation.     | Ruddy S., and Harris E. D., Jr   | Kelley's Textbook of Rheumatology. | W. B. Saunders Company. | Philadelphia | 2000 | 55-72    |
| Okada Y.                                 | Immunohistochemistry of MMPs and TIMPs. | I. M. Clark                      | Methods in Molecular Biology       | Human Press Inc         | Totowa       | 2001 | 359-365  |
| 富田哲也、金田安史、吉川秀樹、越智隆弘                      | 関節疾患に対する遺伝子治療                           | 杉岡洋一                             | 整形外科診断と治療の最先端                      | 先端医療技術研究所               | 東京           | 2000 | 26-32    |
| 高橋直之                                     | サイトカインと骨吸収                              | 岡田宏、石川烈、杉山洋二(監修)                 | 先端医療シリーズ・歯科医学2 歯周病-新しい治療を求めて       | 先端医療技術研究所               | 東京           | 2000 | 335-341  |
| 高橋直之                                     | 骨代謝、破骨細胞、骨芽細胞、骨粗鬆症、骨誘導因子、破骨細胞活性化因子について  | 西澤俊樹、今井 奨、西原達次、花田信弘(編)           | 口腔分子生物学小事典                         | 口腔保険協会                  | 東京           | 2001 | 印刷中      |
| 宇田川信之、高橋直之                               | 「破骨細胞形成の制御機構」                           | 松本俊夫(編)                          | 「新・分子骨代謝学と骨粗鬆症」                    | メディカルレビュー社              | 大阪           | 2001 | 印刷中      |
| Takahashi N, Udagawa N, Takami N, Suda T | Cells of bone: Osteoclast generation    | Raisz LG, Rodan GA Bilezikian JP | Principles of bone biology         | Academic Press          | San Diego    | 2001 | in press |

雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                   | 巻名  | ページ     | 出版年  |
|--|---|------------------------|-----|---------|------|
| Takayanagi H,<br>Iizuka H, Juji T,<br>Nakagawa T,<br>Yamamoto A,<br>Miyazaki T,<br>Koshihara Y,<br>Oda H,<br>Nakamura K,<br>Tanaka S                   | Involvement of receptor<br>activator of nuclear of<br>factor $\kappa$ B<br>ligand/osteoclast<br>differential factor in<br>osteoclastgenesis from<br>synovio-cytes rheumatoid<br>arthritis | Arth. Rheum.           | 43  | 259-269 | 2000 |
| Takayanagi H,<br>Ogasawara K,<br>Hida S, Chiba T,<br>Murata S, Sato<br>K, Takaoka A,<br>Yokochi T, Oda<br>H, Tanaka K,<br>Nakamura K. &<br>Taniguchi T | T cell-mediated regulation<br>of osteoclastogenesis by<br>signalling cross-talk<br>between RANKL and IFN-<br>$\gamma$   | Nature                 | 408 | 600-605 | 2000 |
| Takayanagi H,<br>Juji T, Miyazaki<br>T, Tanaka S,<br>Oda H,<br>Nakamura K  | Amelioration of adjuvant<br>arthritis by gene therapy<br>suppressing Src activity   | Jpn. J. Clin.<br>Immun | 23  | 547-549 | 2000 |
| Nakagawa T,<br>Tanaka S,<br>Suzuki T,<br>Takayanagi H,<br>Miyazaki T,<br>Nakamura K,<br>and Tsuruo T   | Overexpression of the csk<br>gene suppresses tumor<br>metastasis in vivo  | Int. J. Cance          | 88  | 384-391 | 2000 |
| Miyazaki T,<br>Takayanagi H,<br>Isshiki M,<br>Takahashi T,<br>Okada M, Fukui<br>Y, Oda H,<br>Nakamura K,<br>Hirai H,<br>Kurokawa T,<br>Tanaka S        | In vitro and in vivo<br>supression of osteoclast<br>function by adenovirus<br>vector-induced csk gene   | J. Bone Mineral<br>Res | 15  | 41-51   | 2000 |
| Miyazaki T,<br>Katagiri H,   | Reciprocal role of ERK<br>and NF- $\kappa$ B pathways in  | J. Cell Biology        |     | 333-342 | 2000 |

|   |  |                                   |              |           |      |  |
|---|--|-----------------------------------|--------------|-----------|------|--|
| Kanegae Y,<br>Takayanagi H,<br>Sawada Y,<br>Yamamoto A,<br>Pando MP,<br>Asano T, Verma<br>IM, Oda H,<br>Nakamura K,<br>Tanaka S     | survival and activation of<br>osteoclasts  |                                   |              |           |      |  |
| Miura T, Tnaka<br>S, Seich A, Arai<br>M, Goto T,<br>Katagiri H,<br>Asano T, Oda<br>H, Nakamura K                                    | Partial functional recovery<br>of paraplegic rat by<br>adenovirus-mediated gene<br>delivery of constitutively<br>active MEK1 | Exp. Neurol                       | 166          | 115-126   | 2000 |  |
| 高柳広、田中<br>栄、中村耕三  | RA と破骨細胞の活性化<br>と制御  | RA&セラピー                           | 6            | 40-49     | 2000 |  |
| 田中 栄、中<br>村耕三   | 骨粗鬆症への分子生物学<br>的アプローチ  | Clinical<br>Rehabilitation        | 10           | 235       | 2001 |  |
| 織田弘美、田<br>中栄、高柳広、<br>十字琢夫、飯<br>塚秀治、山本<br>愛一郎、宮崎<br>剛、門野夕峰、<br>中村耕三  | 破骨細胞と骨関節破壊   | 最新医学                              | 2000年・<br>別冊 | 122-131   | 2000 |  |
| S. Ohtsu,<br>H. Yagi,<br>M. Nakamura,<br>T. Ishii,<br>S. Kayaba,<br>H. Soga,<br>T. Gotoh,<br>A. Rikimaru,<br>S. Kokubun,<br>T. Itoh | Enhanced neutrophilic<br>granulopoiesis in<br>rheumatoid arthritis.<br>Involvement of neutrophils<br>in disease progression. | Journal of<br>Rheumatology        | 27           | 1341-1351 | 2000 |  |
| M. Nakamura,<br>H. Yagi,<br>Y. Endo,<br>H. Kosugi,<br>T. Ishii,<br>T. Itoh  | A time kinetic study of the<br>effect of<br>aminobisphosphonate on<br>murine haemopoiesis.                                   | British Journal<br>of Haematology | 107          | 779-790   | 1999 |  |
| 西田圭一郎<br>他  | 軟骨破壊における一酸化<br>窒素  | 最新医学 冊、<br>リウマチ 2000              |              | 88-99     | 2000 |  |
| 西田圭一郎   | 変形性関節症病態におけ<br>る一酸化窒素  | THE BONE                          | 14           | 67-69     | 2000 |  |

|  |   |   |        |           |         |
|--|---|---|--------|-----------|---------|
| 松尾真嗣 他   | 軟骨破壊と一酸化窒素  | リウマチ科   | 24     | 396-404   | 2000    |
| 西田圭一郎<br>他   | 関節軟骨破壊と NO  | 現代医療  | 33     |           | 印刷中     |
| Nishida K et al.   | The role of nitric oxide in arthritic joint-a therapeutic target?   | Modern Rheumatol                                | 1      | 63-67     | 2000    |
| Nishida K et al.   | Involvement of nitric oxide in chondrocyte cell death in chondro-osteophyte formation   | Osteoarthritis Cartilage                        |        |           | in pres |
| Zhao.H, Shuto T, Hirata G, Iwamoto Y                                       | Aminobisphosphonate (YM175) inhibits bone destruction in rat adjuvant arthritis   | J. Orthop. Sci                                  | 5(4)   | 397-403   | 2000    |
| Fukushi J, Ono M, Morikawa W, Iwamoto Y, Kuwano M                          | The activity of soluble VCAM-1 in angiogenesis stimulated by IL-4 and IL-13   | J.Immunol.                                      | 165    | 2818-2823 | 2000    |
| Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Iwamoto Y, Yamada Y                     | A zinc finger transcription factor, $\alpha$ A-crystallin binding protein1, is a negative regulator of the chondrocyte-specific enhancer of the $\alpha$ 1(II) collagen gene. | Mol. Cell.Biol                                  | 20(12) | 4428-4435 | 2000    |
| Mawatari T, Miura H, Higaki H, Moro-oka T, Kurata K, Murakami T, Iwamoto Y | Effect of vitamin K2 on 3-D trabecular microarchitecture in ovariectomized rats.  | J. Bone Mineral Res,                            | 15(9)  | 1810-1817 | 2000    |
| 首藤敏秀、岩本幸英  | 血管新生抑制及び破骨細胞性骨吸収の抑制による関節炎の骨関節破壊抑制   | 最新医学別冊：リウマチ2000～慢性関節リウマチ病因・病態解明と治療の最前線～西岡久寿樹（編） |        | 111-121   | 2000    |
| Takizawa M., Okada Y.  | Production of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 is selectively enhanced by calciumpentosan polysulfate in human  | Arthritis Rheum.                                | 43     | 812-820   | 2000    |

|                               |  |                  |     |             |      |
|-------------------------------|--|------------------|-----|-------------|------|
|                               | rheumatoid synovial fibroblasts.   |                  |     |             |      |
| Ikeda M., Okada Y. et al.     | Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis.                         | J Pathol.        | 191 | 426-433     | 2000 |
| Yoshihara Y., Okada Y. et al. | Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis.                            | Ann. Rheum Dis.  | 59  | 455-461     | 2000 |
| Yamanaka H., Okada Y. et al.  | Expression and tissue localization of membrane-type 1, 2 and 3 matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis.  | Lab. Invest      | 80  | 677-687     | 2000 |
| Nakamura H., Okada Y. et al.  | Brevican is degraded by matrix metallo-proteinases (MMPs) and aggrecanase-1 (ADAMTS4) at the different sites.  | J. Biol. Chem    | 275 | 38885-38890 | 2000 |
| Kuno K., Okada Y., et al.     | ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan  | FEBS Lett.       | 478 | 241-245     | 2000 |
| Yudoh K, et al.               | Reduced expression of the regulatory CD4+ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis.  | Arthritis Rheum. | 43  | 617-627     | 2000 |
| Yudoh K, et al                | Decreased cellular activity and replicative capacity of osteoblastic cells isolated from the periarticular bone of rheumatoid arthritis patients compared with osteoarthritis. | Arthritis Rheum. | 43  | 2178-2188   | 2000 |
| Matsuno H, et al              | Stromelysin (MMP-3) in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis has potential to cleave  | J. Rheum         | 28  | 22-28       | 2001 |

○

|   |   |                         |        |           |          |  |
|---|---|-------------------------|--------|-----------|----------|--|
|   | membrane bound Fas ligand.  |                         |        |           |          |  |
| 辻美智子 藤井克之   | RA における骨・軟骨破壊と軟骨細胞  | リウマチ科                   | 24 (6) | 572-581   | 2000     |  |
| Tsuji M, Hirakawa K, Kato A, Fujii K  | The Possible Role of c-fos Expression in Rheumatoid Cartilage Destruction.  | Journal of Rheumatology | 27     | 1606-1621 | 2000     |  |
| K.Nasu, H.kohsaka, Y.Nonomura, Y.Terada, H.Ito, K.Hirokawa, N.Miyasaka                                    | Adenoviral transfer of cyclin-dependent kinase inhibitor genes suppresses collagen-induced arthritis in mice  | J.Immunol.              | 165    | 7246-7252 | 2000     |  |
| Y.Nonomura, H.Kohsaka, K.Nasu, Y.Terada, M.Ikeda, N.Miyasaka.   | Suppression of arthritis by forced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21Cip1 gene into the joints   | Int.Immunol.            |        |           | In press |  |
| Naoki Ishiguro, Takayasu Ito, Kyosuke Miyazaki, Hisashi Iwata   | Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and glycosaminoglycans in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis        | J Rheumatol             | 26     | 34-40     | 1999     |  |
| Naoki Ishiguro, Takayasu Ito, HideoIto, Hisashi Iwata, Hitenishi Jugessur, Mirela Ionescu, A. Robin Poole | Relationship of matrix metalloproteinases and their inhibitors to cartilageproteoglycan and collagen turnover   | Arthritis Rheum         | 42     | 129-136   | 1999     |  |
| Naoki Ishiguro, Takuya Shimizu, Takayasu Ito, Toshiki Kojima, YusukeIwahori, Hisashi Iwata                | The expression of matrix metalloproteinases and inhibitors in acute ruptureof the anterior cruciate ligament  | Mod Rheumatol           | 10     | 95-102    | 2000     |  |
| Kazutoshi Kurokochi, Fukushi Kanbe, Toyone Kikumori, Tadahiro   | Effects of glucocorticoids on tumor necrosis factor $\alpha$ -dependent activationof nuclear factor $\kappa$ B and expression of the intercellular adhesion | J Bone Miner Res        | 15     | 1707-1715 | 2000     |  |



|  |  |                                 |               |            |          |
|--|--|---------------------------------|---------------|------------|----------|
| Sakai,Devanand<br>Sarkar, Naoki<br>Ishiguro, Hisashi<br>Iwata, Hisao Seo                       | molecule1 gene in<br>osteoblast-like ROS17/2.8<br>cells  |                                 |               |            |          |
| Sakata,M., et al   | Autoantibodies to<br>Osteopontin in Patients<br>with Osteoarthritis and<br>Rheumatoid Arthritis  | J Rheumatol                     |               |            | in press |
| Tsuruha,J.,<br>Masuko-<br>Hongo,K.,<br>Kato,T.,<br>Sakata,M.,<br>Nakamura,H.,<br>Nishioka,K.   | Implication of cartilage<br>intermediate layer protein<br>(CILP)in cartilage<br>destruction in subsets of<br>patients with osteoarthritis<br>and rheumatoid arthritis. | Arthritis Rheum                 |               |            | in press |
| Sekine,T.,Masuko<br>Hongo,K.,Matsui,<br>T.,Asahara,H.,<br>Takigawa,M.,Ni<br>shioka,K.,<br>Kato | Recognition of TYKL-39,a<br>human cartilage-related<br>protein, is recognized as a<br>target antigen in patients<br>with rheumatoid arthritis.                         | Ann Rheum Dis                   | 60(1)         | 49-54      | 2000     |
| 高橋直之   | NF- $\kappa$ B 欠損マウスと<br>TRAF6 欠損マウス   | 医学の歩み                           | 192           | 7053-7059  | 2000     |
| 小林幹一郎、<br>宇田川信之、<br>高橋直之   | 骨吸収を調節する TNF<br>関連サイトカインの作用<br>とシグナル伝達   | 実験医学                            | 18            | 348-355    | 2000.    |
| 宇田川信之、<br>小林幹一郎、<br>高橋直之   | 破骨細胞の分化と機能を<br>制御するサイトカイン：<br>骨粗鬆症の病態と治療に<br>おける展望.  | カレントセラ<br>ピー                    | 18            | 29-35      | 2000     |
| 片桐岳信、<br>高橋直之  | 骨粗鬆症治療薬の最近の<br>進歩ー将来の展望ー骨代<br>謝に関する基礎研究  | The Bone                        | 14            | 125-129    | 2000.    |
| 宇田川信之、<br>高橋直之   | 破骨細胞の分化と機能を<br>制御するサイトカインネ<br>ットワーク.   | 実験医学増刊<br>号                     | 18            | 2153-2100  | 2000.    |
| 宇田川信之<br>高橋直之  | 破骨細胞による骨吸収の<br>しくみ   | Molecular<br>Medicine 臨時<br>増刊号 | 免疫<br>2000-01 | viii-xiii, | 2000.    |
| 高見正道、<br>高橋直之  | 骨吸収の調節系  | 組織培養工学                          | 26            | 549-552    | 2000     |
| 宇田川信之、<br>高橋直之   | NF- $\kappa$ B 欠損マウスと大<br>理石骨病   | 臨床免疫                            | 34:           | 730-736    | 2000.    |
| 小林幹一郎、<br>高橋直之、<br>南雲正男  | 骨吸収を制御する炎症性<br>サイトカインの機能の多<br>様性.  | 臨床免疫                            |               | 印刷中        | 2001     |

|   |   |                         |     |           |       |
|---|---|-------------------------|-----|-----------|-------|
| 宇田川信之、<br>高橋直之、<br>岡橋暢夫、<br>佐々木崇寿、<br>宮沢庸、<br>小竹茂   | 破骨細胞分化因子の生理<br>的役割の解明   | 日本歯科医学<br>会誌            |     | 印刷中       | 2001  |
| 高橋直之、須<br>田幸治   | 破骨細胞の形成・機能の<br>制御   | Molecular<br>Medicine   |     | in press  | 2001. |
| Kobayashi K,<br>Takahashi N,<br>Jimi E,<br>Udagawa N,<br>Takami M,<br>Kotake S,<br>Nakagawa N,<br>Kinosaki M,<br>Yamaguchi K,<br>Shima N,<br>Yasuda H,<br>Morinaga T,<br>Higashio K,<br>Martin TJ, Suda<br>T: | Tumor necrosis factor $\alpha$<br>stimulates osteoclast<br>differentiation by a<br>mechanism independent of<br>the ODF/RANKL-RANK<br>interaction  | J Exp Med               | 191 | 275-286   | 2000. |
| Suda T,<br>Udagawa N,<br>Takahashi N  | The molecular mechanism<br>of osteoclast differentiation<br>and activation  | Dentistry in<br>Japan   | 36  | 42-46     | 2000. |
| Tsurukai T,<br>Udagawa N,<br>Matsuzaki K,<br>Takahashi N,<br>Suda T:  | The Essential role of<br>macrophage-colony<br>stimulating factor and<br>osteoclast differentiation<br>factor in osteoclastogenesis  | J Bone Mineral<br>Metab | 18  | 177-184   | 2000  |
| Itoh K,<br>Udagawa N,<br>Matsuzaki K,<br>Takami M,<br>Amano H,<br>Shinki T, Ueno<br>Y, Takahashi N,<br>Suda T   | Importance of membrane-<br>or matrix-associated forms<br>of M-CSF and<br>RANKL/ODF in<br>osteoclastogenesis<br>supported by SaOS-4/3<br>cells expressing<br>recombinant PTH/PTHrP<br>Receptors. | J Bone Miner<br>Res     | 15  | 1766-1775 | 2000  |
| Udagawa N,<br>Takahashi N,<br>Yasuda H,<br>Mizuno A, Itoh<br>K, Ueno Y,<br>Shinki T,  | Osteoprotegerin produced<br>by osteoblasts in an<br>important regulator in<br>osteoclast development and<br>function  | Endocrinology           | 141 | 3478-3484 | 2000  |

|  |  |                  |     |           |       |
|--|--|------------------|-----|-----------|-------|
| Gillespie MT,<br>Martin TJ,<br>Higashio K,<br>Suda T   |  |                  |     |           |       |
| Takami M,<br>Suda K,<br>Miyaura C,<br>Takahashi N,<br>Udagawa N,<br>Woo JT, Nagai K, Suda T  | Intracellular calcium and protein kinase C mediate expression of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in osteoblasts        | Endocrinology    | 141 | 4711-4719 | 2000. |
| Kotake S,<br>Udagawa N,<br>Hakoda M,<br>Mogi M, Yano K, Tsuda E,<br>Takahashi K,<br>Furuya T,<br>Ishiyama S, Kim K-J, Saito S,<br>Nishikawa T,<br>Takahashi N,<br>Togari A,<br>Tomatsu T,<br>Suda T,<br>Kamatani N | Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients | Arthritis Rheum  |     | in press  | 2001. |
| Quinn JMW,<br>Itoh K,<br>Udagawa N,<br>Hausler K,<br>Yasuda H,<br>Shima N,<br>Mizuno A,<br>Higashio K,<br>Takahashi N,<br>Suda T, Martin TJ, Gillespie MT  | Transforming growth factor b effects on osteoclast differentiation via direct and indirect actions   | J Bone Miner Res |     | in press  | 2001. |
| Itoh K,<br>Udagawa N,<br>Katagiri T,<br>Iemura S, Ueno N, Yasuda H,<br>Higashio K,   | Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand           | Endocrinology,   |     | in press  | 2001. |

|  |  |                     |    |          |      |
|--|--|---------------------|----|----------|------|
| Quinn JMW,<br>Gillespie MT,<br>Martin TJ, Suda<br>T & Takahashi<br>N |  |                     |    |          |      |
| Hanyu T, Arai<br>K, Takahashi<br>HE                                  | Structural mechanisms of<br>bone loss in iliac biopsies:<br>Comparison between<br>rheumatoid arthritis and<br>postmenopausal<br>osteoporosis   | Rheumatol Int       | 18 | 193-200  | 1999 |
| Hanyu T,<br>Chotanaphuti T,<br>Arai K, Tanaka<br>T, Takahashi HE     | Histomorphometric<br>assessment of bone<br>changes in rats with<br>Type II collagen-induced<br>arthritis   | Bone                | 24 | 485-490  | 1999 |
| Hoshino K,<br>Hanyu T, Arai<br>K, Takahashi<br>HE                    | Mineral density and<br>histomorphometric<br>assessment of bone<br>changes in the proximal<br>tibia early after induction<br>of type II collagen-induced<br>arthritis in growing and<br>mature rats | J Bone Min<br>Metab | 19 | in press | 2001 |

5 研究成果の刊行物・別刷

一覧表に○印を付したものを掲載した。

20000610

以降 P.51-93 ページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」の○印をご参照ください。

厚生科学研究研究費補助金  
感覚器障害及び免疫・アレルギー等研究事業

慢性関節リウマチの骨・関節破壊機序の解明による  
新治療法開発に関する研究

発行 平成13年3月  
発行者 主任研究者 中村 耕三  
印刷 株式会社 林工房