

厚生労働省特定疾患対策研究事業

骨・関節系調査研究班

特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会

平成12年度研究報告書

平成13年3月

分科会長 高岡邦夫

# 目 次

## 分科会員構成

## 総括研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 会長 高岡 邦夫

## 分担研究報告書

### A) 疫学調査

研究グループリーダー： 廣田 良夫

- 1) 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング — 4年間の集計報告— ..... 1  
大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学  
田中 隆、山本博司、廣田良夫  
東海大学福岡短期大学・情報処理学  
竹下節子
- 2) SLE患者におけるステロイド代謝能の評価 — 効果、副作用との関連性評価の基礎検討— ..... 5  
佐賀医科大学内科  
長沢浩平  
医療法人相生会  
浦江明憲  
九州大学第一内科  
堀内孝彦  
明治薬科大  
橋口正行
- 3) ワーファリンによるSLE大腿骨頭壊死の予防に関する研究 ..... 8  
佐賀医科大学内科  
長澤浩平、多田芳史

### B) 診断基準、病型分類、病期分類、治療指針

研究グループリーダー：大園 健二

- 1) 特発性大腿骨頭壊死症の病型分類の見直しに関する研究 ..... 11  
大阪大学整形外科  
吉川秀樹、西井 孝、菅野伸彦、中村宣雄、坂井孝司、原口圭司、  
岸田友紀  
国立大阪病院整形外科  
大園 健二、
- 2) 特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死に関する研究 ..... 13  
大阪大学整形外科  
吉川 秀樹、坂井孝司、菅野伸彦、中村宣雄、西井 孝、原口圭司、  
岸田友紀  
国立大阪病院整形外科  
大園 健二
- 3) 急速破壊型股関節症とsubchondral insufficiency fracture ..... 14

	九州大学大学院医学研究院整形外科	
	山本卓明、野口康男、宮西圭太、末永英慈、岩本幸英	
4)	特発性膝骨壊死とsubchondral insufficiency fracture	15
	九州大学大学院医学研究院整形外科	
	山本卓明、野口康男、宮西圭太、末永英慈、岩本幸英	
5)	大腿骨頭壊死症における術後深部静脈血栓症の頻度に関する研究	16
	九州大学大学院医学研究院整形外科	
	末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、岩本幸英	
6)	特発性大腿骨頭壊死症：病期の境界線	20
	昭和大学藤が丘病院整形外科	
	柘原俊久、平沼泰成、戸嶋 潤、渥美 敬	
7)	特発性大腿骨頭壊死症の治療ガイドライン作成にあたって	23
	大阪大学整形外科	
	吉川秀樹、菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、中村宣雄、原口圭司、岸田友紀	
	国立大阪病院整形外科	
	大園健二	
	京都府立医科大学整形外科	
	久保俊一	
	信州大学医学部整形外科	
	小林千益、高岡邦夫	
8)	特発性大腿骨頭壊死症に対する人工物置換術の術後成績調査	25
	信州大学医学部整形外科	
	小林千益、堀内博志、縄田昌司、斎藤直人、高岡邦夫	
	大阪大学医学部整形外科	
	菅野伸彦	
	国立大阪病院整形外科	
	大園健二	
9)	60歳以上の大腿骨頭壊死に関する研究：治療費の検討	39
	佐賀医科大学整形外科	
	佛淵孝夫	
10)	大腿骨頭壊死における前方回転骨切り術後19年経過症例の病理組織学的検索：症例報告	41
	九州大学大学院病理病態学	
	山下彰久、入佐隆彦、居石克夫	
	九州大学整形外科	
	山本卓明、野口康男、岩本幸英	
11)	Stage IV 大腿骨頭壊死症に対する回転骨切り術の5年以上成績	46
	昭和大学藤が丘病院整形外科	
	渥美 敬、山野健一、柘原俊久、竹村 康、平沼泰成、戸嶋 潤	

### C) 病態解析

研究グループリーダー：松本 俊夫

1)	ステロイドホルモン負荷による骨細動脈標本のCOX誘導現象	49
	－易炎症準備状況の形成－	

信州大学医学研究科 大橋俊夫 信州大学医学部第1生理 大橋俊夫、水野理介 信州大学医学部整形外科 堀内博志、高岡邦夫	
2) グルココルチコイド過剰による血管内皮細胞でのperoxynitriteの産生	52
徳島大学医学部第一内科 赤池雅史、井内貴彦、三ツ井貴夫、東 博之、松本俊夫	
3) ステロイド投与家兎の骨病変における病理組織学的検討 (第4報) ～骨壊死とアポトーシスの関連について～	55
金沢医科大整形外科 松本忠美、西野 暢、二見智子 金沢大学整形外科 柳下信一、堀井健志、加畑多文、	
4) ステロイド投与家兎の大腿骨における血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現について (第1報) ～骨壊死とVEGFの関連について～	58
金沢医科大整形外科 松本忠美、西野 暢、二見智子 金沢大学整形外科 柳下信一、堀井健志、加畑多文、	
5) ステロイド投与家兎の大腿骨における血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現について (第2報) ～Northern blot法によるVEGF-mRNAの解析について～	61
金沢医科大整形外科 松本忠美、西野 暢、二見智子 金沢大学整形外科 柳下信一、堀井健志、加畑多文	
6) ステロイド投与家兎モデルにおける末梢血流循環改善剤の効果に関する研究	64
金沢医科大整形外科 松本忠美、二見智子、西野 暢 金沢大学整形外科 堀井健志、加畑多文、柳下信一	
7) ステロイド単独投与家兎骨壊死モデルにおける骨髓内脂肪細胞の形態学的変化	69
九州大学大学院医学研究院整形外科 宮西圭太、野口康男、山本卓明、末永英慈、岩本幸英 九州大学大学院病理病態学 人佐隆彦、山下彰久、居石克夫	
8) ステロイド単独投与家兎モデルにおけるFK506の併用効果	70
九州大学大学院医学研究院整形外科 宮西圭太、野口康男、山本卓明、末永英慈、岩本幸英 九州大学大学院病理病態学 人佐隆彦、山下彰久、居石克夫	
9) HIF-1 $\alpha$ による血管内皮細胞の細胞死誘導に関する研究	71
産業医科大学医学部第一内科	

	田中良哉、飯田 武 神戸大学医学部生体防御学 藤本浩子、南 康博	
10)	SHR大腿骨頭壊死モデルの至適条件 .....	72
	長崎大学医学部整形外科 熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、進藤裕幸 長崎大学医学部第一薬理 丹羽正美	
11)	SHR大腿骨頭壊死に於けるNOS inhibitorの影響（第1報） .....	76
	長崎大学医学部整形外科 熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、進藤裕幸 長崎大学医学部第一薬理 丹羽正美	
12)	全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド大量投与後の高脂血症が 大腿骨頭壊死症発症に及ぼす影響に関する研究 .....	80
	順天堂大学医学部膠原病内科 津田裕士	
13)	慢性関節リウマチにおける股関節破壊メカニズムに関する研究 .....	84
	東京大学医学部附属病院整形外科 田中 栄	
14)	高齢者の大腿骨頭軟骨剥脱に関する研究 .....	87
	久留米大学医療センター整形外科 樋口富士男・日高大次郎	
15)	大腿骨骨髄損傷後再生過程に関する研究 .....	90
	産業医科大学整形外科 鶴上 浩、内田宗志、綿貫 誠	
16)	ラットを用いた大腿骨頭壊死モデル作製の試みに関する研究 .....	92
	旭川医科大学整形外科 辻 宗啓、松野丈夫、後藤英司、寺西 正 北海道大学大学院医学研究科病態分子病理 吉木 敬、池田 仁	

#### D) 遺伝子解析

研究グループリーダー：高岡 邦夫

1)	ステロイドホルモン感受性に関与する遺伝子多型の検討 .....	95
	大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学 発達小児科 小児科 中島滋郎	
2)	特発性大腿骨頭壊死症におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型性解析 .....	97
	信州大学医学部整形外科 堀内博志、高岡邦夫、小林千益、斎藤直人、五明広樹、縄田昌司、 若林真司、四本直樹、太田浩史、大鶴 聡 大阪大学大学院医学系小児科 中島滋郎 信州大学医学部加齢適応センター	

谷口 俊一郎

- 3) ノックアウトマウスを用いた核内受容体と転写共役因子の骨代謝における機能解析 ..... 100  
東京大学分子細胞生物学研究所  
加藤 茂明

## E) 臓器移植

研究グループリーダー：久保 俊一

- 1) 骨髄移植後大腿骨頭壊死症に対するprospective study ..... 103  
名古屋大学整形外科  
長谷川幸治、鳥居行雄、坂野真士、北村伸二、山内健一、薬科秀紀  
京都府立医科大学整形外科  
久保俊一
- 2) 肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症：MRIによる検討 ..... 105  
信州大学医学部整形外科  
高岡邦夫、堀内博志、小林千益、斎藤直人、縄田昌司、  
信州大学医学部第一外科  
橋倉泰彦、中澤勇一、池上俊彦、川崎誠治
- 3) 2施設間における腎移植後大腿骨頭壊死症 ..... 107  
京都府立医科大学整形外科  
久保俊一、柴谷匡彦、藤岡幹浩、中村文紀、上島圭一郎、濱口裕之、  
浅野武志  
大阪大学医学部整形外科  
坂井孝司、菅野伸彦、西井 孝、大園健二  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生  
田中 隆、廣田良夫
- 4) 腎移植後大腿骨頭壊死症の遺伝子解析：  
チトクローム（P450）を対象にして（中間解析） ..... 113  
京都府立医科大学整形外科  
久保俊一、浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、上島圭一郎、  
京都府立医科大学移植外科  
吉村了勇  
京都府立医科大学生化学  
里見佳子、西野輔翼  
京都府立医科大学第1内科  
吉川敏一  
信州大学医学部整形外科  
高岡邦夫  
大阪大学小児科  
中島滋郎  
大阪市立大学公衆衛生  
田中 隆、廣田良夫
- 5) 腎移植前後における<sup>99m</sup>Tc-HMDPの大腿骨頭の集積変化 ..... 116  
京都府立医科大学整形外科  
久保俊一、藤岡幹浩、中村文紀、上島圭一郎、柴谷匡彦、濱口裕之、

	浅野武志	
	京都府立医科大学放射線科	
	久保田隆生、牛嶋 陽、西村恒彦、	
6)	心臓移植における特発性大腿骨頭壊死症の調査（第2報）	120
	京都府立医科大学整形外科1)、	
	久保俊一、濱口裕之、藤岡幹浩、中村文紀、柴谷匡彦、上島圭一郎、	
	浅野武志	
	大阪大学Biomedical Center	
	白倉良太	
	<b>特発性大腿骨頭壊死症の診断基準、病型分類、病期分類</b>	<b>123</b>
	(平成13年6月改定案)	

## 分科会員構成



厚生労働省特定疾患対策研究事業名簿

(特発性大腿骨頭壊死)

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	高岡 邦夫	信州大学医学部整形外科	教 授
分担研究者	津田 裕士 加藤 茂明 松本 忠美 久保 俊一 吉川 秀樹 中島 滋郎 廣田 良夫 野口 康男 居石 克夫 長沢 浩平	順天堂大学医学部膠原病内科 東京大学分子細胞生物学研究所 金沢医科大学整形外科学 京都府立医科大学整形外科学 大阪大学医学部整形外科学 大阪大学医学部小児科学 大阪市立大学医学部公衆衛生学 九州大学医学部整形外科学 九州大学医学部第1病理学 佐賀医科大学内科学	助教授 教 授 教 授 助教授 教 授 助 手 教 授 助教授 教 授 教 授
研究協力者	松野 丈夫 田中 栄 渥美 敬 大橋 俊夫 谷口俊一郎 長谷川幸治 白倉 良太  大園 健二 松本 俊夫 田中 良哉 鶴上 浩 樋口富士男  佛淵 孝夫 進藤 裕幸	旭川医科大学整形外科学 東京大学医学部附属病院整形外科 昭和大学藤が丘病院整形外科 信州大学医学部第1生理学 信州大学医学部加齢適応センター 名古屋大学医学部整形外科学 大阪大学バイオメディカルセンター 臓器制御部門臓器移植学 国立大阪病院整形外科 徳島大学医学部第一内科学 産業医科大学第一内科学 産業医科大学整形外科学 久留米大学医学部附属医療センター 整形外科 佐賀医科大学整形外科学 長崎大学医学部整形外科学	教 授 助 手 助教授 教 授 教 授 助教授 教 授  医 長 教 授 講 師 講 師 助教授  教 授 教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	小林 千益	信州大学医学部整形外科 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 TEL : 0263-37-2659 FAX : 0263-35-8844	講 師

## 研究グループ

(○リーダー)

- A) 疫学調査（特発性大腿骨頭壊死症の患者数推計と危険因子）
  - 廣田 良夫、大園健二、吉川秀樹、松野丈夫、長沢浩平、樋口富士男、野口康男
- B) 臓器移植（臓器移植での本症の発症頻度と危険因子）
  - 久保 俊一、大園健二、吉川秀樹、白倉良太、長谷川幸治
- C) 病態解析（動物モデル、臨床病態）
  - 松本 俊夫、松本忠美、居石克夫、野口康男、田中良哉、大橋俊夫、進藤裕幸、田中 栄、鶴上 浩
- D) 診断基準、病型分類、病期分類、治療指針
  - 大園 健二、渥美 敬、高岡邦夫、佛淵孝夫、吉川秀樹
- E) 遺伝子解析（特発性大腿骨頭壊死の発生要因）
  - 高岡 邦夫、加藤茂明、長沢浩平、津田裕士、谷口俊一郎、中島滋郎

# 総括研究報告書

## 特発性大腿骨頭壊死症の予防を目的とした疫学的 病態生理学的遺伝学的総合研究 (H11-特疾-35)

主任研究者 高岡邦夫 信州大学医学部整形外科教授  
〒390-8621 松本市旭3-1-1

特発性大腿骨頭壊死症は壮年期成人に好発し、その罹患によって股関節が破壊され起立歩行障害により QOL が著しく侵される疾患であり、患者 1 個人にとどまらず社会的な損失も大きい疾患である。本症の発生状況を把握し罹患危険因子を同定するために疫学的調査を行った。近年、ステロイド剤の使用に関連して本症を生じる症例が増加傾向にあり、本症の約半数を占めている。本疾患の診断基準、病型分類、病期分類についてその妥当性を検討し、病型分類と病期分類の改訂を行った。本疾患の病因病態は未だ不明であるが、その解明のために、多岐に渡る研究を行った。その主なものは、骨内微小循環に対するステロイド剤の作用の研究、血液凝固能亢進に関する研究、脂質代謝異常の本症への関連についての研究などである。さらに、本疾患への罹患素因についての遺伝子解析を行った。また、近年、注目を浴びている臓器移植に合併する本症の実態調査と、危険因子に関する研究を行った。

### 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は壮年期成人に好発し、その罹患によって股関節が破壊され起立歩行障害により QOL が著しく侵される疾患である。最近の調査によれば、本疾患の年間新規罹患患者数は7000人と推計され、年々増加傾向にある。本疾患の病因は必ずしも明らかではないが、背景危険因子として副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）投与歴やアルコール愛飲歴などが知られているが、本疾患の発症に至る病態の詳細はいまだ明らかではない。特にステロイド剤使用後の本疾患患者が次第に増加し、大腿骨頭壊死症患者の半数を占めている現状は問題である。ステロイド剤はその確実な薬効ゆえに膠原病、アレルギー疾患をはじめ、多くの疾患の治療に広く使われているが副作用も多く、大腿骨頭壊死症も重大な副作用とみなされている。しかしステロイド剤が本疾患を誘発する機序は不明であり、したがってその予防措置がとれないのが現状である。骨の微小循環障害に起因する阻血性骨壊死が本疾患の本態とされるが、ステロイド剤が骨微小循環にどのような機序で障害をきたすかがいまだに明解でない。また、血液凝固能の亢進や脂質代謝異常の病態への関与も指

摘されているが、本症の発生機序は未だ不明である。また、ステロイド剤が投与された患者の10%前後に本疾患が発症する。これらの患者ではステロイドに対する感受性が亢進しているか、ステロイド剤の代謝機能が低下している可能性がある。すなわちステロイド剤に対する反応の個体差または本疾患罹患素因が存在することが窺われる。この素因を決定している遺伝子が同定できれば罹患リスクが高い患者の予知が可能であり、これらの患者へのステロイド剤投与量を減ずることによって本疾患の発生予防が可能かもしれない。この仮定のもとに、ステロイド剤に対する感受性に関与するステロイド受容体の遺伝子多型、ステロイド剤の不活化反応に関与する11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 遺伝子の多型、ステロイド剤の代謝酵素であるチトクローム酵素（CYP450）の遺伝子多型に関して検討した。また、特に最近、わが国でも移植医療が注目されるようになったが、臓器移植後に汎用されるステロイド剤による大腿骨頭壊死症の発生も危惧される。臓器移植にともなう本疾患の発生状況の監視と予防法の開発が急務である。そのため本研究班では、すでに普及している腎移植に限らず、骨髄移植、肝移植、

心移植患者での本疾患の発生についても調査を要すると考えた。一方で不幸にして本疾患に罹患した患者については、正確に診断し有効かつ能率的に治療を進めるための診断基準、病型・病期分類と適切な治療指針が必要であり、その確立も本研究班の大きな使命である。このような現状認識のもとに、平成11年度からの厚生省特定疾患対策研究事業—骨関節系調査研究班—特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会を新しく組織した。要約すれば本研究班の目的を以下のごとくにである。

- A. わが国での特発性大腿骨頭壊死症の発生状況の患者数把握と年次推移の調査監視
- B. 疫学調査による罹患危険因子の同定およびその危険因子回避に向けての啓発
- C. 診断基準、病型分類、病期分類の確立
- D. 効果的な治療指針の確立と普及
- E. 病因病態解明とその結果を基礎とした予防法の開発
- F. 本疾患罹患素因についての遺伝子解析
- G. 臓器移植患者での本症合併についての調査

## 研究方法・結果

これらの目的達成にむかって、当面の具体的な問題点を効果的に解決するために多くの専門家の協力を得て班構成を試みた。具体的な研究課題に取り組むために、班に以下の5作業グループ(遺伝子解析、病態解析、疫学調査、診断治療ガイドライン、臓器移植の骨頭壊死調査)を組織し共同研究を開始した。各グループが分担する課題、達成目標と本年度の活動状況を以下に概略する。各研究グループの研究内容の詳細は本報告書の以下に掲載されている。

### A. 疫学調査(1)：本症の発生状況調査監視：

班員が属する13医療施設での定点モニタリングを1997年より継続して行った。1994年に本研究班でおこなった全国アンケート調査の回答で得られた患者実数の1/4がこの定点モニタリングで得られた。約半数の患者は、膠原病などでステロイド剤による治療が行われていた。それらの患者の股関節に対する治療法についても情報が得られた。(担当：廣田)

### B. 疫学調査(2)：罹患危険因子の同定：

その未知の要因解明とステロイドの真のリスク

(ステロイド非投与に対するステロイドのリスク)を算出することを目的に、定点モニタリング新患症例を用いた症例・対照研究に着手した。(担当：廣田)

### C. 診断基準、病型分類、病期分類の確立：

本疾患の診断基準、病型分類、病期分類についてその妥当性を専任グループで検討した。平成7年度に病理標本での骨壊死像を gold standard とした後ろ向き調査によって改訂簡略化した。昨年度から、診断基準の妥当性(高い信頼性)の検討を行っている。病型分類、病期分類は、検討の結果、改訂を行った(冊子呈の報告書巻末に添付する)。病型分類の予後予測精度、病期分類の治療法選択への有用性について多施設の患者をもちいて前向き調査を行っている。現在、患者登録中であり、来年度には結果を出せる見込みである。(担当：吉川、大園)

### D. 診断治療ガイドラインの確立：

本疾患に特異的な手術法としてわが国で開発された大腿骨頭回転骨切り術がある。しかしこの術式の対象となる患者は限られているだけでなく手術手技に習熟を要する。この手術をより標準化し成功率を高める努力が行われている。大腿骨頭壊死症の治療は大腿骨頭回転骨切り術、人工骨頭置換術、人工関節置換術などの外科的治療が一般におこなわれている。それらの治療についての critical path の作成も試みた。さらに、従来本研究班で作成してきた本疾患の診断基準、病型分類、病期分類の有用性を検証するための予見的調査を開始した。それを基に本疾患の適切な治療ガイドラインを作成する予定である。(担当：吉川、大園、渥美、佛淵、野口、高岡)

### E. 病態解析：

病因病態解明のための研究は以下のE1～E3に細分される。

#### E1. 微小循環に対するステロイド剤の作用についての基礎および臨床研究：

ステロイドによる本疾患の発生を合理的に予防する為には骨微小循環に対する障害作用機序を明らかにすることが必須である。従来は主として病理組織学的血管形態の観察を行ってきたが十分な研究結果が得られなかった。そこで血管の運動機能(収縮、弛緩)へのステロイド剤の影響を動的

に観察するために、実験動物の骨内微小血管の運動を *ex vivo* で直接観察できる実験系を開発した。骨内に分布する微小血管の収縮、弛緩に対するステロイド剤の効果を直接的に観察することを目的として、骨内血管を採取しステロイド剤を作用させた変化をビデオ撮影によって観察した。ステロイド高負荷状態では、高脂血症刺激などによって骨髄内に炎症性充血、水分透過性亢進、浮腫、骨髄内静水圧上昇、骨髄内細静脈圧平現象などの誘起される可能性が示された。(担当：大橋)

また、血管内皮依存性弛緩反応を観察できる臨床検査法 *pletysmography* でのステロイド効果の検索を行った。その結果、ステロイド投与によって血管内皮依存性弛緩反応が抑制されることが明らかになった。この反応には血管内皮細胞でのステロイドによる活性酸素の産生亢進が関与していることを示唆する結果が得られた。さらに、ヒト臍帯静脈内皮細胞培養系にステロイドを添加することにより、活性酸素と *peroxynitrite* の産生が増加し、NO産生は減少することを観察した。ステロイド過剰は血管内皮細胞において活性酸素によるNOの除去を亢進させ、血管内皮障害をきたす可能性が示された。(担当：松本俊夫)

また、虚血状態の組織での血管内皮の防御反応(血管弛緩反応)とその反応に対するステロイドの作用、特に *Hypoxia* に反応して血管内皮で発現される転写因子である *HIF-1* の発現に対するステロイドの作用についての検討した。(担当：田中良哉)

## E2. 血液凝固能抑制による大腿骨頭壊死症の予防効果についての臨床研究：

従来からステロイド剤による血液凝固能亢進が本疾患の病因ではないかとする仮説があった。この仮説の信憑性を確認する為に、血液凝固異常による動物骨壊死モデルを作成し検討するとともに、ステロイド投与が必要なSLE患者にワーファリンを同時に投与し、非投与の対照群と本疾患の発生および発症頻度を比較した。その結果では、ワーファリン投与群での本疾患のMRIで同定した発生率には有意差が見られなかったが、ワーファリン使用群で発症率が低く、大腿骨頭内骨壊死巣が小さい傾向が見られ、壊死の広がり抑制に一定の役割がある可能性が示された。従って、血液

凝固能の亢進は本疾患の主な病因ではないと考えられるが、その発症や重症度に部分的に関与しているものと考えられる。(担当：野口、長沢)

## E3. 脂質代謝異常の本症発生への関与に関する研究：

SLE患者に大量のステロイドを投与した後に、大腿骨頭壊死症を合併する原因の一つにステロイドによる高脂血症が考えられている。ステロイド投与後のどのような脂質の変化が大腿骨頭壊死症合併と関連があるのか、また薬物療法、血漿交換療法を組み合わせた治療法で高脂血症を防ぐことにより、大腿骨頭壊死症の発症が抑制可能かを検討する目的で、ステロイド大量投与(パルス療法を含む)SLE患者を対象とし、各脂質の動向、及びMRIにより大腿骨頭の変化を追跡調査している。(担当：津田、長沢)

## F. 大腿骨頭壊死症発症素因の遺伝子解析：

ステロイド剤が投与された患者の10%前後に本疾患が発症する。これらの患者ではステロイドに対する感受性が亢進している可能性がある。すなわちステロイド剤に対する反応の個体差または本疾患罹患素因が存在することが窺われる。この素因を決定している遺伝子が同定できれば罹患リスクが高い患者の予知が可能であり、これらの患者へのステロイド剤投与量を減らすことによって本疾患の発生予防が可能かもしれない。この仮定のもとにステロイドの対する感受性を高めるとされるステロイド受容体の遺伝子多型について本疾患との相関検索を開始した。遺伝子多型の一つである点変位(N363S)について検索したが、この遺伝子多型は日本人には極めて稀であることが明らかになり、本疾患との関連性が否定された。次にステロイド感受性を高める別の遺伝子多型である *Bcl-1* 消化断片の多型について検索した。また、ステロイドホルモン薬の不活化反応に関与する *11 beta-hydroxy-steroid dehydrogenase type 2* 遺伝子の日本人での多型について検討を行った。さらに、ステロイド投与後大腿骨頭壊死症の発生について、ステロイドの薬物代謝の個人差に注目し、薬物代謝の *key enzyme* であるチトクローム酵素(*CYP450*)の各分子種の遺伝子多型と本症発生との関連を *Gene Chip* を用いて解析している。(担当：高岡、中島、久保)

### G. 臓器移植後の特発性大腿骨頭壊死症：

腎移植に見られるように大腿骨頭壊死症は各種臓器移植の骨関節に関する主な合併症である。腎移植後患者では、5%前後に術後数ヶ月以内に大腿骨頭壊死症が発生した。腎移植後の免疫抑制剤と本疾患発症との関連性について検索した。新しい免疫抑制剤であるFK506とステロイドの併用によってステロイド投与量を減らすことで本疾患の発生率が低下するとの結果を得た。

骨髄移植後大腿骨頭壊死について prospective study を行った。10%に壊死が発生していたが、壊死発生

群では非発生群と比べて血清脂質（総コレステロール、TG）が有意に高値であった。

今回新たに肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症発生について調べた。100例を超える信州大学医学部第一外科で施行された肝移植症例で、現在まで臨床的に問題となった症例は大腿骨頸部骨折を起こした2例である。

さらに、心移植（海外渡航による）患者での本疾患発症に関する調査を主治医の協力を呼びかけて開始した。

### 研究発表

主任研究者：高岡邦夫

- ・ Saitoh T, Seki H, Murakami N, Hata Y, Takaoka K: Tardy ulnar tunnelsyndrome caused by Galeazzi fracture-dislocation: A neuropathy with a new pathomechanism. J Orthop Trauma 2000 14:66-70.
- ・ Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K: Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total hip arthroplasty. Lancet 2000 355: 1499-1504.
- Mehdi R, Shimizu T, Yoshimura Y, Gomyou H, Takaoka K: Expression of bone morphogenetic protein and its receptors in osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Jpn J Clin Oncol 2000 30:272-275.
- ・ Murakami N, Saitoh S, Hata Y, Seki H, Takaoka K: Multiple telescoping anastomosis on an artery. Microsurgery 2000 20: 337-342.
- ・ Kinoshita T, Kobayashi S, Ebara S, Yoshimura Y, Horiuchi H, Tsutsumimoto T, Wakabayashi S, Takaoka K: Phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. Bone 2000 27:811-817.
- ・ Saitoh S, Hata Y, Murakami N, Seki H, Miyauchi S, Takaoka K: Ectopic calcification following tibial fracture: property analysis. Skeletal Radiology 2000 29: 609-612.
- ・ Yamazaki H, Saitoh S, Seki H, Murakami N, Misawa T, Takaoka K: Peroneal nerve palsy caused by interneuronal agngulion. Skeletal Radiology 1999 28: 52-56.
- ・ Hidai Y, Ebara S, Kamimura M, Tateiwa Y, Itoh H, Kinoshita T, Takaoka K, Ohtuka K: Treatment of cervical compressive myelopathy with a new dorsolateral decompressive procedure. Journal of Neurosurgery (Spine 2) 1999 90:178-185.
- ・ Arai N, Saitoh S, Seki H, Takaoka K: Long-term result of arterial grafts interposed for arterial defect using the telescoping anastomosis technique: Histological and angiographic study. Microsurgery 1999 19 :189-195.
- ・ Kamimura M, Ebara S, Itoh H, Tateiwa Y, Kinoshita T, Takaoka K: Accurate pedicle screw insertion under the control of a computerassistedimage guiding system: Laboratory test and clinical study. Journal of Orthopaedic Science 1999 4:197-206.
- ・ Tutumimoto H, Takaoka K: IL-1 and TNF- $\alpha$  suppress N-cadherin expression in MC3T3-E1 cells. Journal of Bone and Mineral Research 1999 14:1751-1760.
- ・ Saith N, Okada T, Toba S, Miyamoto S, Takaoka K: New synthetic absorbable polymers as BMP carriers: Plastic properties of poly-D,L-lactic acid-polyethylene glycol block copolymers. Journal of Biomaterial Research. 1999 47:104-110.
- ・ Nakamura I, S.Ikekawa S, Okawa A, Okuda S, Koshizuka Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Koyama T, Goto S, Toguchida

- T, Matushita M, Ochi T, Takaoka K, Nakamura Y: Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Human Genetics* 1999 104:492-497.
- Kawasaki S, Ebara S, Nakamura K, Takaoka K: The E-box motif, recognized by tissue-specific nuclear factor(s), is important for BMP -4 gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 1999 263:560-565.
  - Kinaohsita T, Ebara S, Kamimura M, Tateiwa Y, Itoh H, Yuzawa Y, Takahashi J, Takaoka K: Nontraumatic lumbar vertebral compression fracture as a risk factor for femoral neck fractures in involutional osteoporotic patients. *Bone Miner. Metab.* 1999 17:201-205.
  - S. Saitoh S, Y. Hata Y, Murakami B, Nakatuchi Y, Seki H, Takaoka K: Scaphoid non-union and flexor pollicis longus tendon rupture. *Hand Surg* 1999 24A:1211-1219.
  - Kobayashi S, Shimizu T, Mehdi R, Nawata M, Kojima S, Tutumimoto T, Iorio R, Takaoka K: Advantage of concurrent use of anabolic and antiresorptive agents over single use of these agents in increasing trabecular bone volume, connectivity, and biochemical competence of rat vertebrae. *Bone* 1999 25:703-712.

分担研究者：吉川秀樹

- Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K: Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. *Annals of Rheumatic Disease* 2001 60(1): 14-20.
- Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K: MR findings of necrotic lesions and the extrasional area of osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol* 2000 29: 133-141.
- Sakai T, Sugano N, Tsuji T, Nishii T, Yoshikawa H, Ohzono K: Serial magnetic resonance imaging in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model. An experimental longitudinal study. *Magnetic Resonance Imaging* 2000 18:897-905.
- Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K: Osteonecrosis of the patella in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthop Scand* 2000 71: 447-451.
- 坂井孝司、菅野伸彦、西井 孝、原口圭司、大園健二：多発性骨壊死スクリーニングとしての骨シンチグラフィは有用か中部整災誌 2000 43：401-2.
- 坂井孝司、菅野伸彦、中田活也、中村宣雄、松井 稔、西井 孝、原口圭司、増原健作、大園健二：血清病ウサギ骨壊死モデルからみた骨壊死発生機序 *Hip Joint* 2000 26:113-115.
- 坂井孝司、菅野伸彦、辻 孝司、中村宣雄、西井 孝、原口圭司、越智隆弘、大園健二：血清病ウサギ骨壊死モデルにおける経時的MRI *Hip Joint* 2000 26:331-334
- 西井 孝、菅野伸彦、坂井孝司、原口圭司、大園健二、越智隆弘：大腿骨頭壊死症の3次元評価と予後予測 *Hip Joint* 2000 26：346-9.
- Sugano N, Kubo T, Takaoka K, Ohzono K, Hotokebuchi T, Matsumoto T, Igarashi H, Ninomiya S.: Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. *J Bone Joint Surg* 1999 81B: 590-595.
- Sakai T, Sugano N, Tsuji T, Miyazawa T, Nakamura N, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K: Contrast-Enhanced magnetic resonance imaging in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model. *J Orthop Res* 1999 17:784-92.
- 菅野伸彦、大園健二、坂井孝司、原口圭司、佐藤宗彦、渋谷高明、西井 孝、越智隆弘：特発性大腿骨頭壊死症の病態 病理標本からのアプローチ. 別冊整形外科 1999 35：25-29.
- 大園健二、菅野伸彦、坂井孝司、原口圭司、西井 孝、越智隆弘：特発性大腿骨頭壊死症の血管病態：microangiographyによる検討. 別冊整形外科 1999 35：43-48.
- 松井 稔、李勝博、中田活也、増原健作、坂井孝司、原口圭司、菅野伸彦、大園健二：血清病型骨壊死モデル. 別冊整形外科 1999 35：60-64.
- 菅野伸彦、大園健二、原口圭司、坂井孝司、西井 孝、高岡邦夫、久保俊一、松本忠美、佛淵孝夫、五十嵐勇人、二宮節夫：特発性大腿骨頭壊死症の診断. 別冊整形外科 1999 35：92-99



- 大園健二、久保俊一、菅野伸彦、西井 孝、坂井孝司、原口圭司、松井 稔、李 勝 博、越智隆弘：厚生省研究班
- 病型分類からみた特発性大腿骨頭壊死症の自然経過と予後の予測。別冊整形外科 1999 35：100-105.

分担研究者：長沢浩平

- 長澤浩平：ステロイド性骨壊死症。日本内科学会雑誌 2000, 89(10): 2122-2127.
- Tada Y, Nagasawa K, Ho A, Morito F, Ushiyama O, Suzuki N, Ohta A, Mak TW: CD28-deficient mice are highly resistant to collagen-induced arthritis. J Immunol 1999 162: 203-208

分担研究者：居石克夫

- Sakamoto T, Oshima Y, Nakagawa K, Ishibashi T, Inomata H, Sueishi K: Target gene transfer of Tissue plasminogen activator to ornea by electric pulse inhibits intracameral fibrin formation And corneal cloudiness. Hum Gene Ther 1999 10: 2551-2557
- Chen Y-X, Nakashima Y, Tanaka K, Shiraiishi S, Nakagawa K, Sueishi K: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) in the atherosclerotic intimas of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 19(1): 131-139
- 入佐隆彦、平野 薫、筒井秀樹、山本卓明、居石克夫：特発性大腿骨頭壊死症の早期病理像：骨頭栄養血管の変化。別冊整形外科 1999 35: 30-36
- 山本卓明、入佐隆彦、岩本幸英、居石克夫：骨壊死動物モデルの開発とその病態解析—ステロイド単独投与による免骨壊死モデル。別冊整形外科 1999 35: 69-73
- 山本卓明、平野 薫、筒井秀樹、入佐隆彦、岩本幸英、居石克夫：骨壊死動物モデルの開発とその病態解析—Shwartzman 反応過凝固状態にステロイドを併用投与した免骨壊死モデル。別冊整形外科 1999, 35: 74-79

分担研究者：松本忠美

- 兼氏 歩、松本忠美、西野 暢、杉森端三、小川原雅隆：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工関節手術の成績。関節外科 2000 19:605-612.
- 兼氏 歩、松本忠美、西野 暢、杉森端三：特発性大腿骨頭壊死症に対するセメントレス人工関節手術の長期成績。中部整災誌 2000 43：417-418.
- Kabata T, Matumoto T, Nishino M, Horii T, Kubo T, Kitajima I, Tomita K : Histopathological and Immunohistochemical Study of Femoral Bone and Bone Marrow Tissue in Steroid Treated Rabbits. J Neurol Orthop Med Surg 2000 20 : 41-46.
- Kabata T, Kubo T, Matumoto T, Nishino M, Tomita K, Katsuda S, Horii T, Uto N, Kitajima I : Apoptotic Cell Death in Steroid Induced Osteonecrosis : an Experimental Study in Rabbits. THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 2000 27 : 2166-2171.
- 松本忠美 他：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工股関節置換術の長期成績—田施設共同追跡調査による10年以上経過例の検討—。別冊整形外科 1999 35:175-179.
- 堀井健志、松本忠美 他：ステロイド投与家兎における骨内血管系の変化。別冊整形外科 1999, 35 (54-59)
- 藤井秀人、松本忠美、西村一志：ステロイド投与家兎における大腿骨内血液循環：骨頭血流と骨内圧からみて。別冊整形外科 1999, 35:65-68.

分担研究者：廣田良夫

- 廣田良夫：疫学研究の手法。骨・関節・靭帯。2000 13(4):297-301.
- 田中 隆、廣田良夫：大腿骨頭壊死症の原因と疫学。関節外科 2000 19(5):560-564.

- 廣田良夫：大腿骨頭壊死症－疫学－. 難病の最新情報：疫学から臨床・ケアまで. 南山堂 2000 376-377.
- 廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症の疫学：頻度と分布. 別冊整形外科 特発性大腿骨頭壊死症 1999, 2-7.
- 廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学：症例・対照研究によるリスク因子と予測因子の検討. 別冊整形外科 特発性大腿骨頭壊死症 1999, 8-15.

分担研究者：野口康男

- Miyaniishi K, Noguchi Y, Yamamoto T, Irisa T, Suenaga E, Jingushi S, Sugioka Y, Iwamoto Y: Prediction of the outcome of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg [Br] 2000; 82: 512-516.
- 野口康男：大腿骨頭回転骨切り術, 杉岡洋一監修、岩本幸英ほか編：先端医療シリーズ 8・整形外科 173-179、先端医療技術研究所、東京、2000.
- 野口康男、山本卓明、宮西圭太、末永英慈、岩本幸英：大腿骨頭壊死症に対する大腿骨骨切り術－適応決定と術前準備－ 関節外科 2000 19(5): 588-595.
- Yamamoto T, Bullough PG.: he role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint: a preliminary report. Arthritis Rheum. 2000 43(11): 2423-2427.
- Yamamoto T, Bullough PG. : Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture. J Bone Joint Surg [Am] 2000 82(6): 858-866.
- Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG.: Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. Am J Surg Pathol 2000 24(3): 464-468.
- Yamamoto T, Yamaguchi T, Lee KB, Bullough PG.: A clinicopathologic study of osteonecrosis in the osteoarthritic hip. Osteoarthritis & Cartilage. 2000 8(4):303-308.
- Yamamoto T, Bullough PG. : ubchondral insufficiency fracture of the femoral head and medial femoral condyle. Skeletal Radiol 2000; 29(1): 40-44.
- Kubo T, Yamamoto T, Inoue S, Horii M, Ueshima K, Iwamoto Y, Hirasawa Y.: Histological findings of bone marrow edema pattern on MRI in osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci 2000 5(5): 520-523.
- Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. : Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. Clin Orthop 2000 378: 306-311.
- 山本卓明、岩本幸英、居石克夫：ステロイド性大腿骨頭壊死症の実験モデルと発症予防 杉岡洋一監修、岩本幸英ほか編：先端医療シリーズ 8・整形外科. 2000 166-172、先端医療技術研究所、東京.
- ・ Miyaniishi K, Nagamine R, Murayama S, Miura H, Urabe K, Matsuda S, Hirata G, Iwamoto Y.: Tibial tubercle malposition in patellar joint instability. A computed tomography study in full extension and at 30. flexion. Acta Orthop Scand 2000; 71: 286-291.
- ・ Nagamine R, Miura H, Bravo CV, Urabe K, Matsuda S, Miyaniishi K, Hirata G, Iwamoto Y.: Anatomic variations should be considered in total knee arthroplasty. J Orthop Sci 2000; 5: 232-237.
- 末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明、宮西圭太、岩本幸英：大腿骨頭回転骨切り術における栄養血管血流と術後肢位. 整形外科と災害外科. 2000; 49: 951-956.
- 末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明、宮西圭太、岩本幸英：大腿骨頭壊死の股関節鏡所見. Hip Joint 2000; 26: 354-358.
- Miyaniishi K, Yamamoto T, Irisa T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y.: Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. Ann Rheum Dis 1999 58: 514-516.
- Yamamoto T, Kubo T, Hirasawa Y, Noguchi Y, Iwamoto Y, Sueishi K.: A clinicopathologic study of transient osteoporosis of the hip. Skel Radiol 1999 28: 621-627.
- 浦上泰英、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、岩本幸英：大腿方形筋欠損を認めた両特発性大

腿骨頭壊死症の一例 Hip Joint 1999 25: 240-242.

- ・野口康男、岩本幸英：前および初期股関節症に対する大腿骨転子間彎曲内反骨切り術。関節外科。1999 18: 576-584.
- ・神宮寺誠也、桑野隆史、野口康男、岩本幸英：変形性股関節症に対する人工股関節置換術に併用された臼蓋移植骨の術後X線写真による検討。骨・関節・靭帯。1999 12: 191-195.
- 花村 聡、神宮寺誠也、野口康男、宮原寿明、今村寿宏、岩本幸英：大腿骨頭壊死症に対するパイポーラー型人工骨頭置換術の術後中期成績。整形外科と災害外科。1999 48: 208-211.
- ・神宮寺誠也、野口康男、宮原寿明、岩本幸英：進行期及び末期股関節症に対する杉岡式転子部外反骨切り術の術後X線学的評価。整形外科と災害外科。1999 48: 185-189
- ・神宮寺誠也、桑野隆史、野口康男、宮原寿明、馬渡正明、岩本幸英：変形性股関節症に対する人工股関節置換術に併用された臼蓋移植骨の術後X線像による検討。日本人工関節学会誌。1999 28: 137-138

#### 分担研究者：久保俊一

- Yamamoto T, Kubo T, Hirasawa Y, Iwamoto Y, Sueishi K: A clinicopathologic study of transient osteoporosis of the hip, Skeletal Radiology 1999 28: 621-627
- 久保俊一、上島圭一郎：大腿骨頭壊死症の治療（リウマチ病セミナーX、七川歆次監修）、永井書店、大阪 1999 133-142
- 藤岡幹浩、久保俊一、山添勝一、牧之段淳、柴谷匡彦、平澤泰介：特発性大腿骨頭壊死症と骨髄浮腫、Hip Joint 1999 25：233-236
- 中村文紀、城守国斗、久保俊一、上島圭一郎、平澤泰介：Positron emission tomography (PET) を用いた骨内血管床容積の測定—大腿骨頭と第3腰椎を比較して—、Hip Joint、25：237-239、1999
- 柴谷匡彦、藤岡幹浩、久保俊一、山添勝一、井上重洋、牧之段淳、平澤泰介：腎移植後の大腿骨頭壊死症（CsAとFK506使用例を対象として）、Hip Joint 1999 25：287-289
- 久保俊一、山本卓明：ステロイド投与と血栓傾向の関係について。血栓と循環 1999 7(3)：118-119
- 城守国斗、久保俊一、中村文紀、上島圭一郎、平澤泰介：Positron emission tomography (PET) の大腿骨頭への応用。別冊整形外科 1999 35；49-53
- 藤岡幹浩、久保俊一、山添勝一、菅野伸彦、平澤泰介：特発性大腿骨頭壊死症における骨髄浮腫。別冊整形外科 1999 35: 85-89
- 松本忠美、兼氏 歩、西野みのる、三ノ宮節夫、高岡邦夫、糸満盛憲、松野丈夫、渥美 敬、樋口富士夫、久保俊一、長谷川幸治、大園健二、野口康夫、廣田良夫：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭、人工関節置換術の長期成績。別冊整形外科 1999 35: 175-179
- 久保俊一：外傷性骨壊死症. 整形外科最新の治療（平澤泰介、高岡邦夫、星野雄一編集）。南江堂 東京 1999 115-114
- 久保俊一：特発性骨壊死症. 整形外科最新の治療（平澤泰介、高岡邦夫、星野雄一編集）。南江堂 東京 1999 112-114
- 久保俊一：股関節および大腿。新外来の整形外科（平澤泰介編）。南江堂 東京 1999 213-256

#### 分担研究者：津田裕士

- 津田裕士、金井美紀、松田幸博、高崎芳成、橋本博史：疾患とアフェレンス（2）膠原病とアフェレンス。臨床透析（特集、アフェレンス）。1999 15(6): 29(689)-33(693)
- ・津田裕士、金井美紀、高崎芳成、橋本博史：血漿交換療法、免疫吸着療法。日本臨床（特集：膠原病、膠原病類縁疾患）。1999 57(2): 195(445)-198(448)
- ・松田幸博、津田裕士：吸着剤とその特性。アフェレンスマニュアル（血液浄化による難治疾患の治療）。クリニカルエンジニアリング別冊。1999: 55-59

- ・ 津田裕士：白血球除去療法. アフェレンスマニュアル (血液浄化による難治疾患の治療). クリニカルエンジニアリング別冊. 1999 111-113.
- ・ 津田裕士：白血球処理法. アフェレンスマニュアル (血液浄化による難治疾患の治療). クリニカルエンジニアリング別冊. 1999 114-115.
- ・ 山路 健、津田裕士：慢性関節リウマチ (悪性関節リウマチを含む). アフェレンスマニュアル (血液浄化による難治疾患の治療). クリニカルエンジニアリング別冊. 1999 159-163.
- 津田裕士：全身性エリテマトーデス (SLE). アフェレンスマニュアル (血液浄化による難治疾患の治療). クリニカルエンジニアリング別冊. 1999 164-165.
- ・ 金井美紀、津田裕士：抗リン脂質抗体症候群 (APS). アフェレンスマニュアル (血液浄化による難治疾患の治療). クリニカルエンジニアリング別冊. 1999 166-170.
- ・ 津田裕士：プラスマフェレーシスの現状. 1999 29(7): 869-872.

分担研究者：加藤茂明

- ・ Li M, Indra AK, Warot X, Brocard J, Messaddeq N, Kato S, Metzger D, Chambon P.: Skin abnormalities generated by temporally-controlled RXRa mutations in adult mouse epidermis. *Nature* 2000 407: 633-636.
- ・ Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, Yanase T, Ikuyama S, Nawata H: Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med* 2000 343:856-862.
- Koderu Y, Takeyama K, Murayama A, Suzawa M, Masuhiro Y, Kato S: Ligand-type specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J Biol Chem* 2000 275:33201-33204.
- ・ Suzuki K, Yamanishi K, Mori O, Kamikawa M, Andersen B, Kato S, Toyoda T, Yamada G: Defective terminal differentiation and hypoplasia of the epidermis in mice lacking the Fgf 10 gene. *FESB Lett* 2000 481:53-56.
- ・ Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, Harada H, Sekine K, Kato S, Itoh N: FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 277: 643-649.
- Yamamoto A, Hashimoto Y, Kohri K, Ogata E, Kato S, Ikeda K, Nakanishi M: Cyclin E as a coactivator of the androgen receptor. *J Cell Biol* 2000 150:873-879.
- Arao Y, Kuriyama R, Kayama F, Kato S: A nuclear matrix-associated factor, SAF-B, interacts with specific isoforms of AUF1/hnRNP D. *Arch Biochem Biophys* 2000 380:228-236.
- Kato S, Masuhiro Y, Watanabe M, Kobayashi Y, Takeyama K, Endoh H, Yanagisawa J: Molecular mechanism of a cross-talk between oestrogen and growth factor signalling pathways. *Genes to Cell* 2000 5:593-601.
- Kato S: The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem* 2000 127:717-722.
- ・ Haraguchi R, Suzuki K, Murakami R, Sakai M, Kamikawa M, Kengaku M, Sekine K, Kawano H, Kato S, Ueno N, Yamada G: Molecular analysis of external genitalia formation: the role of fibroblast growth factor (*Fgf*) genes during genital tubercle formation. *Development*, 127, 2471-2479, 2000.
- Kobayashi Y, Kitamoto T, Masuhiro Y, Watanabe M, Kase T, Metzger D, Yanagisawa J, Kato S: p300 Mediates functional synergism between AF-1 and AF-2 of estrogen receptor a and b by interacting directly with the N-terminal A/B domains. *J Biol Chem* 2000 275: 15645-15651.
- Fuse H, Kitagawa H, Kato S: Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor AF-1. *Mol. Endocrinol* 2000 14: 889-899.
- Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y: Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000 141: 1317-1324.
- Endre B, Kato S, DeLuca HF: Metabolism of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitamin D receptor-ablated mice in vivo. *Biochemistry* 2000 39: 2123-2129.
- ・ Yanagi Y, Masuhiro Y, Mori M, Yanagisawa J, Kato S: p300/CBP Acts as a coactivator of the cone-rod homeobox