

- 2 Inoue S [Symposium] Mechanism of Estrogen Action in Breast Cancer and Vascular Cells 5th Vascular Biology Conference, Osaka (2002 8 3)
- 3 Inoue S [Symposium] Role of estrogen responsive RING finger protein in growth control of breast cancer 11th International Congress on Hormonal Steroids and 7th International Congress on Hormones and Cancer, Fukuoka, Japan (2002 10 21-25)
- 4 Inoue S [Symposium] Estrogen responsive RING finger protein controls breast cancer growth, 2nd International Nuclear Receptor Meeting, Osaka (2003 2 15-16)
- 5 Inoue S [Symposium] Estrogen responsive genes and breast cancer, International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa 2003, Kanazawa (2003 3 12-13)
- 6 Ishida R, Ezura Y, Yoshida H, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Ito H, Emi M A single Nucleotide Polymorphism of interleukin-1-receptor-associated kinase Associate with Bone Mineral Densities of Adult Women American Society of Bone and Mineral Research, San Antonio, Texas, USA (2002 9 20-24)
- 7 Amano H, Suzuki K, Nara A, Takahashi K, Tomita T, Urano T, Inoue S, Yamada S The role of p57^{kIP2} gene in bone metabolism American Society of Bone and Mineral Research, San Antonio, Texas, USA (2002 9 20-24)
- 【国内学会】
- 1 井上聡 [シンポジウム] エストロゲン受容体とその標的因子の作用メカニズム (2002 6 28-30) 第75回日本内分泌学会 (大阪)
- 2 浦野友彦、斉藤智之、大内尉義、井上聡 [YIA 受賞] エストロゲンによる乳癌細胞の増殖機構における estrogen-responsive finger protein の役割 (2002 6 28-30) 第75回日本内分泌学会 (大阪)
- 3 浦野友彦、藤田雅代、細井孝之、長幡武光、岩崎公典、江見充、大内尉義、井上聡 [優秀ポスター賞] 骨芽細胞老化に伴う TGFβ1 応答性低下における分子機構の解析 (2002 7 25-27) 第20回日本骨代謝学会 (岡山)
- 4 井上聡 標的分子からみたエストロゲン作用メカニズム (2002 7 31) 第7回 CREST「内分泌かく乱物質」研究会 (東京)
- 5 井上聡 [ランチョンセミナー] 抗エストロゲン作用を標的とした乳癌増殖制御と SERM の臨床応用 (2002 7 6) 第10回日本乳癌学会総会 (名古屋)
- 6 井上聡 ホルモン依存性癌の増殖制御と SERM の臨床応用 (2002 10 19) 第9回滋賀更年期セミナー (滋賀)
- 7 江見充、江面陽一、梶田尚子、石田良太、小平美奈、吉田英世、細井孝之、井上聡、鈴木隆雄、白木正孝 骨粗鬆症の体系的 SNP 解析 - Systematic analysis of osteoporosis susceptibility SNPs- (2002 11 13-15)

- 第 47 回日本人類遺伝学会大会 (名古屋)
- 8 江面陽一、梶田満子、石井良太、大益史弘、吉田祥子、白木正孝、井上聡、細井孝之、鈴木隆雄、江見充
ヒタミン D 結合蛋白 (DBP) 遺伝子領域の遺伝子多型と成人女性橈骨骨密度値との相関の検討 (2002 11 13-15) 第 47 回日本人類遺伝学会大会 (名古屋)
- 9 梶田満子、江面陽一、石田良太、大益史弘、吉田祥子、白木正孝、井上聡、細井孝之、鈴木隆雄、江見充
コナトトロピン遊離ホルモン (GnRH) のシグナルペプチド遺伝子多型と成人女性の橈骨・腰椎骨密度との相関 (2002 11 13-15) 第 47 回日本人類遺伝学会大会 (名古屋)
- 10 石田良太、江面陽一、大益史弘、梶田満子、白木正孝、井上聡、細井孝之、鈴木隆雄、江見充
Interleukin-1-Receptor-Associated Kinase 遺伝子多型と成人女性の骨密度の相関 (2002 11 13-15) 第 47 回日本人類遺伝学会大会 (名古屋)
- 11 津久井通、清水省志、大羽沙弥佳、久武幸司、禾泰壽、村松正實、井上聡
Gain of function によるエストロケンの生体作用機構の解析 (2002 12 11-14) 第 25 回日本分子生物学会年会 (横浜)
- 12 池田和博、小川純人、井上聡
エストロゲン受容体 (ER) と相互作用する ERIF の機能解析 (2002 12 11-14) 第 25 回日本分子生物学会年会 (横浜)
- 13 星野真二郎、浦野友彦、関根絵美子、白木正孝、井上聡、大内尉義
骨粗鬆症未病者における骨形成に関わる遺伝子解析の応用 (2003 1 11-12) 第 9 回日本未病システム学会 (佐賀)
- 3 出版物
【和文】
- 1 井上聡 核内受容体研究の最近の進歩 日本老年医学会雑誌編集委員会編 老年医学 update2002 メディカルレビュー社 199-207 (2002)
- 2 井上聡 骨粗鬆症の分子病態 石川冬木編 老化研究の最前線 シュプリンガーフェアラーク東京 77-86 (2002)

ヒトゲノム・再生医療等研究事業
骨粗鬆症治療薬に対する反応性決定遺伝子
分担研究報告書

骨粗鬆症治療薬反応性決定遺伝子スクリーニング解析
分担研究者

白木正孝 成人病診療研究所、所長

要旨

候補遺伝子解析により骨粗鬆症治療薬の骨密度に対する反応性を事前に予測しうるか否かを検討した。対象は 982 例の閉経後女性であり、ヒスフォスフォネート(BP)、活性化ビタミン D3(VD)、ビタミン K2(VK)、女性ホルモン(CEE)により治療を受けた患者または無治療で経過観察した例の腰椎骨密度推移を遺伝子多型別に検討した。検討した候補遺伝子多型は、VDR、ER、Apo E、PTH 遺伝子の4遺伝子多型である。これらのうち、活性化ビタミン D3治療効果か VDR genotype で、またビタミン K2治療効果か Apo E genotype で予測できた。今後、もっと強力な予測遺伝子多型を見い出さなければならない。

A 研究目的

骨粗鬆症治療は今日の我が国においては幅広く行われている。その治療効果を判定するのは骨密度測定により行われるのか一般的である。本測定精度は優れているものの、治療による骨密度反応が比較的時間を要するため、しはしはある治療が無効であるにもかかわらず、その治療を判定までの時間持続しなければならないという非効率性が問題となっている。各治療法への骨密度反応を解析してみると、そこには大きな個人差があり、この個人差は治療期間を通して一定である。従って、治療反応性はある個人の持続する代謝上の特性または遺伝体質により規定され

ている可能性がある。そこで今回、我々は各種の候補遺伝子多型解析を行い、ある遺伝子多型か治療による反応性を予測し得ないか否かにつき検討した。このような検討により、もしもある遺伝子多型か治療反応性のマーカーとなりうるのか明らかとなれば、治療開始前にその治療効果を予測できるので、より効率的な治療が可能となると予想される。

B 研究対象および方法 研究対象は成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験(RIPID-OFIS)に登録した 3024 例の女性集団より、各種遺伝子多型解析が行われた 982 例の閉経後女性である。各症例からは遺伝子解析および骨代謝の調査に関する文書

による同意を取得しており、研究計画は成人病診療研究所倫理委員会において審査、承認を取得している。

表 1 には本研究の対象症例の背景について示した。また表2には本研究において行われた治療方法別に検討した遺伝子多型を一覧した。

表 1 症例背景

項目	平均±SD
年齢(才)	64.3±9.9
体重(Kg)	49.6±7.7
身長(cm)	150.1±6.3
閉経後期間(年)	15.62±10.1
平均腰椎骨密度(g/cm ²)	0.852±0.176

表2治療方法と遺伝子多型(例数)

治療法	ER	Apo E	VDR	PTH
No	170	202	202	167
CEE	62	75	82	61
BP	83	117	94	83
VD3	111	129	122	110
VK2	64	118	73	64

ここで ER は Pvu 多型と Xba 多型を、Apo E は ε 2、3、4 を、VDR は Bsm 多型と Apa 多型を、また PTH は Bst 多型と Dra 多型をそれぞれ検討した。

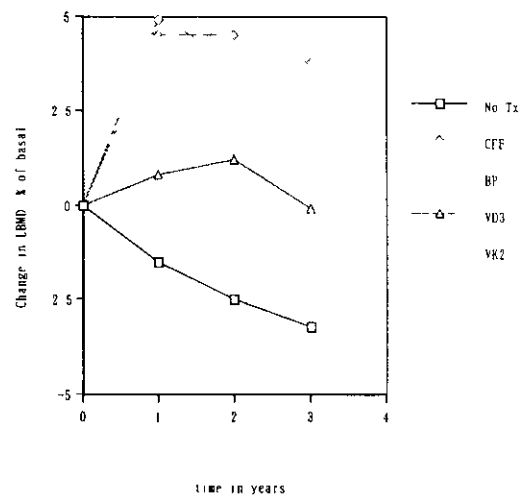
C 結果

1) 治療か骨密度に及ぼす影響。

図1には各種治療か腰椎骨密度(LBMD)に及ぼす影響を図示した。

図1治療か腰椎骨密度に及ぼす影響

Effects of treatment on LBMD



図からも明らかのように各治療方法により腰椎骨密度変化率は大きく異なっていた。

2) 無治療群の腰椎骨密度変化率に およぼす遺伝子多型の効果

もしも無治療群の骨密度の推移を遺伝子多型分析で予測することかてきれば、骨粗鬆症患者の管理にとって極めて有用である。しかし今回検討した4候補遺伝子の genotype 別にみた骨密度減少率はいずれの遺伝子型においても差を認めなかった。

3) 治療効果と遺伝子型

a) 活性型ビタミン D3治療効果の予測

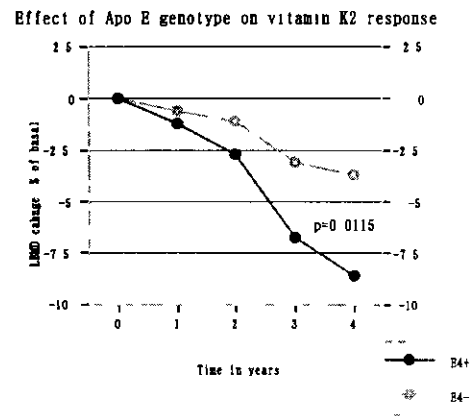
VDR 遺伝子型を Apa I 多型と Bsm I 多型のくみあわせから AB, Ab, ab の三群に分類し、それぞれの群の活性型ビタミン D3治療に対する骨密度反応を比較した。全体として ab 群は他群に比へ反応か良好な傾向

を得た。例えば治療一年後の骨密度は前値に比べ、ab 群では $1.7 \pm 0.6\%$ 増加したのに対し、AB 群は $0.6 \pm 0.9\%$ 、Ab 群は $-0.8 \pm 0.9\%$ であり、ab 群は Ab 群に比べ有意 ($p=0.0242$) に高値であった。この傾向は治療かより長期におよんでも同様であった。その他の候補遺伝子と活性型ビタミン D3 治療反応性との間には有意の関連はみいだせなかった。

b) ビタミン K2 治療反応性と遺伝子多型

ビタミン K2 治療は一般的には骨密度増加効果を伴わず骨折予防効果を示すと考えられている。しかし、治療後の骨密度はある程度維持されるので、まったく骨密度効果かないとはいえない。今回の検討では Apo E 遺伝子多型とビタミン K2 治療反応との間に一定の関連を見いだした。すなわち、ApoE ε4 を一つでももつ骨粗鬆症例はこれをもたない例に比べ明らかに骨密度減少速度が早かった。この関係には時間依存性があり、治療期間が延長するほどこの傾向は強まった (図1)。

図1 Apo E genotype がビタミン K2 治療におよぼす影響



Apo E は血中でビタミン K の結合蛋白であると考えられており、細胞内への移行段階で Apo E 多型により LRP への結合が変化するとされる。Apo E4 型は LRP への結合が弱いとされ、従って、この遺伝子型では細胞内へのビタミン K2 の取り込みが通常の遺伝子型に比べ低いのかもしれない。この非効率性は絶対的な異常ではないので、遺伝子型の効果が発揮されるには時間が必要なのかもしれない。その他の候補遺伝子とビタミン K2 治療効果との間には関連はみいだせなかった。

c) 結合型エストロゲン治療反応性と遺伝子多型。

結合型エストロゲン (premarin 0.3125mg/day) の投与により骨密度は顕著に増加するか、この反応性に対し、ER genotype の Xba 多型がわすかに影響を与える傾向があったか、有意な影響とはいえ

なかった。他の遺伝子多型はこの薬剤反応に対し何の影響もなかった。

- d) ヒスフォスフォネート製剤の骨密度に対する効果と遺伝子多型。
今回はエチドロネートとアレントロネートの骨密度効果に対する遺伝子多型の影響を検討したが、有意な association はみられなかった。

D 考案

今回の検討から、ある種の治療方法の有効性を前もって知るための手段として、ある種の遺伝子多型解析が有効である可能性を示した。しかし、遺伝子効果は比較的わすかであり、一例、一例の反応性が確実に予測できるほど強固な関連ではなかった。これは今回検討した多型の多くが遺伝情報上のアミノ酸置換を起こすものではなく(ApoEを除いて)、ほとんどが機能的異常を伴わない多型であったことから、これらの遺伝子多型が直接的に治療反応性を決定していないからかもしれない。連鎖不均衡状態にある、他の機能遺伝子多型をさかす努力が必要であると考えられた。また治療反応性を規定する遺伝子(群)がほかにあるかもしれない。今後とも治療反応性に関与するマーカー遺伝子を探索し、より効率のよい遺伝子をさかす努力も必要と思われた。

E 知的所有権 該当なし。

F 学会発表 該当なし。

G 危険情報 該当なし。

分担研究報告書

体系的 SNP 解析に基づく骨粗鬆症の治療薬感受性に関する遺伝的要因の解明

分担研究者 江見 充・日本医科大学 老人病研究所 分子生物学部門教授

研究要旨

骨粗鬆症の各種治療薬に対する治療応答性について、個人の薬剤感受性を規定する遺伝子多型を同定するため、単一の治療薬で経過を追跡した骨粗鬆症患者 297 例における相関解析を多数の一塩基多型（SNP）を用いて行った。検討する SNP を選別するため健診受検者 384 例のスクリーニング用検体を用いて補正骨密度値との相関解析を 2,000 SNP について行い、有意な相関を示した 50 SNP を選別した。患者群 297 例の臨床データのデータベース構築を行い、このうち 192 例について治療薬感受性の相関解析を行った。50 SNP のうち治療経過と有意な相関を示したのは 4 SNP のみであったか、今後、治療経過の追跡可能な患者群を追加し複数の解析法を検討することで、検出力と精度の高い解析を行いたい。

A 目的・背景

骨粗鬆症を基盤とした高齢者の骨折は、急速な高齢化社会を迎える日本の医療の重要課題であり、その遺伝的要因の解明とともに有効かつ適切な薬物療法の確立が望まれる。本研究は、近年確立された遺伝子多型の体系的解析法の応用により、ケノム上の多数の遺伝子を対象とした骨粗鬆症治療薬の感受性に関する関連解析を行い、各々の治療薬に対する個人の感受性を規定する遺伝子群を同定することが望まれる。種々の骨粗鬆症治療薬の薬剤感受性に関与する遺伝子を、ケノム上の多型マーカーを数千種類用いて探索し、症例ごとに有効かつ安全な薬物療法を可能にする必要がある。本研究計画の目標は 50 個の重要な遺伝子多型をそれらの機能的意義と過去の相関解析の結果から選別し、これらについて 5 種類の治療薬の治療応答性について検討を行うことで感受性遺伝子多型の検索を行うことであった。各々の遺伝因子が骨粗鬆症

の種々の薬物療法への反応性に関わるか否かを調べるとともに 遺伝子多型による治療効果予測法の開発を行う。

B 方法

5 種類の骨粗鬆症治療薬（ヒタミン K ヒタミン D、エストロゲン エチトロネート、アレントロネート）による単独治療をおこない、インフォームド Consent を取るとともに臨床経過を追うことの出来た骨粗鬆症患者 297 例の末梢血液白血球からゲノム DNA を調整した。これらの検体の身体検査、血液検査、骨密度測定値、それぞれの治療薬に対する応答性についてデータベース構築を行い、J-SNP データベースから選択された 50 SNP について 患者群 192 検体の SNP タイピングを行った。解析した SNP は 全ゲノムにわたりほぼ均一に選ばれた日本人の SNP データベース（J-SNP）に登録された約 17 万 SNP の中から 特に遺伝子の翻訳領域でアミ

ノ酸置換をともなうものと 遺伝子上流約 2Kb までの調節領域に存在するものに限って抽出された約 2,000 SNP の中で、我々が既に収集した一般日本人のスクリーニング用検体 384 例で骨密度との相関解析を行い 年齢および肥満指数で補正した橈骨骨密度値と有意な相関を示した 50 SNPs を選択した。タイピング法は原則としてインヘーター法® (Third Wave 社) を用いて行い、場合によりわれわれの開発 改良をおこなったアレル特異的 PCR 増幅法 (Sd-PCR 法) を利用した。多型頻度を用いた応答者対非応答者間の関連性解析、または薬剤応答性を段階的に評価したスコアをもとにおこなうロジスティック回帰分析によって、骨粗鬆症および骨量減少抑制または骨形成促進 カルシウム代謝改善に作用する 5 つの骨粗鬆症治療薬の応答性を左右する複数の感受性遺伝子候補を同定する試みを行った。

C 結果

5 種類の骨粗鬆症治療薬の単独療法で経過を追跡でき、インフォームトコンセントの得られた 297 名の患者について血液採取およびデータベース構築を完成した。タイピングを行う SNP として、一般人 DNA 検体 384 例で骨密度との相関を認めた 50 個の機能的 SNP を選別した。SNP による関連性解析の手法として前述のことく多段階検定を考案したか、その初期スクリーニングとして DNA 調整の完了した 192 例分の DNA 検体を使用し 遺伝子型とそれぞれの治療薬に対する治療応答性との相関解析をおこなった。相関解析の結果、有意な相関を示した SNP はエストロゲン治療応答に 1 SNP、ビタミン D 治療応答に 3 SNP のみであった。

D 考察

単一薬剤で治療を受けた骨粗鬆症患者の DNA 調整および治療経過のデータベース構築は 約

297 名分を完成したか 目標とした 1,000 例には達しなかった。検討する SNP の選択については骨密度との相関の示された 50 個の SNP を選択したが、治療経過との相関解析により、有意な相関を示した SNP は 4 個であった。その理由として薬剤感受性の相関解析に利用してきた検体数の不足により 相関解析の検出力が十分でなかったかもしれない。今後、症例の蓄積により検体数を追加することで より検出力の高い解析を計画したい。また検討する SNP の選出方法を薬物代謝経路に関連した遺伝子群から選択することも検討したい。今後計画されるべき 網羅的な SNP のタイピングとこれら SNP の相関の再現性 さらにそれぞれの薬剤応答性における機能的意義と相互作用について検討を考えてゆきたい。

感受性遺伝子の存在する候補染色体領域の特定化をマイクロサテライトマーカーのタイピングを用いる同胞対連鎖解析法も考慮される。感受性遺伝子領域の特定により、領域内の候補遺伝子群についてさらに多数の遺伝子多型を同定し、それらを用いた症例対照関連性解析により複数の疾患感受性遺伝子を追加して同定することが出来るかもしれない。有力な疾患感受性遺伝子多型 変異については細胞 実験動物レベルでの解析を導入することにより 骨代謝および薬剤作用機序における機能的意義を解明し 種々の薬物療法等に対する治療効果予測法の開発と、新規ドラッグターゲットの開発に役立つ情報を確立したい。

E 結論

単一の治療薬で経過を追跡できた骨粗鬆症患者 297 例について、検診受検者 384 例で補正骨密度値と相関のあった 50 SNP における薬剤感受性の相関解析の結果、有意な相関を示したのは合計 4 SNP のみであった。今後、治療経過の

追跡可能な患者群を追加し複数の解析法を検討することによって 検出力と精度の高い解析を継続して行いたい。

F 研究発表

〈英文原著〉

- 1) Sugiyama, H ¹⁾, Ogawa, S ¹⁾, Emi, M, Shiraki, M ²⁾, Hosoi, T ³⁾, Orimo, H ³⁾, Ouchi, Y ¹⁾, Inoue, S ¹⁾ (¹⁾ Univ Tokyo, ²⁾ Res Inst Prac Invol Dis, ³⁾ Tokyo Metropol Geriatr Hosp) Ethnic difference in contribution of alleles of the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1RA) gene to predisposition to osteoporosis Geriatr Gerontol Int 2002, 2 87-90
- 2) Iwasaki, H, Ezura, Y, Ishida, R, Kodaira, M, Kajita, M, Knight, J ¹⁾, Daniel, S ¹⁾, Shi, M ¹⁾, Emi, M (¹⁾ Genometrix Inc) Accuracy of Genotyping for Single Nucleotide Polymorphism Typing Method Involving hybridization of Short Allele-Specific Oligonucleotides DNA Res 2002, 9 59-62
- 3) Takada, D, Emi, M, Nobe, Y, Kawamura, K, Ino, Y, Katayama, Y, Xin, Y ¹⁾, Wu, LL ¹⁾, Larringa-Shum, S ¹⁾, Stephenson, SH ¹⁾, Hunt, SC ¹⁾, Skolnick, MH ²⁾, Lalouel, JM ²⁾, Hopkins, PN ¹⁾ (¹⁾ Cardiovascular Genet Res Ctr, ²⁾ Univ Utah Health Sciences Ctr) Interaction between the LDL-receptor gene bearing a novel mutation and a variant in the apolipoprotein A-11 promoter Molecular study in a 1135-member familial hypercholesterolemia kindred J Hum Genet 2002, 47 656-664
- 4) Ogawa, S ¹⁾, Emi, M, Shiraki, M ²⁾, Hosoi, T ¹⁾, Orimo, H ³⁾, Ouchi, Y ¹⁾, Inoue, S ¹⁾ (¹⁾ Univ Tokyo, ²⁾ Res Inst Prac Invol Dis, ³⁾ Tokyo Metropol Geriatr Hosp) Association of amino acid variation (Yrp64Arg) in the beta3-adrenergic Receptor Gene with Bone Mineral Density Geriatr Gerontol Int 2002, 2 138-142
- 5) Yoshida, S, Harada, H, Nagai, H, Fukino, K, Takahashi, H, Teramoto, A, Emi, M Head-to-head Juxtaposition of Fas-Associated Phosphatase-1 (FAP-1) and c-Jun NH2-terminal Kinase 3 (JNK3) genes genomic structure and five polymorphisms of FAP-1 gene J Hum Genet 2002, 47 614-619
- 6) Shimizu, M, Kosaka, N, Shimada, T, Nagahata, T, Iwasaki, H, Nagai, H, Shiba, T ¹⁾, Emi, M (¹⁾ Kitasato Univ) Universal Fluorescent Labeling (UFL) Method for Automated Microsatellite Analysis DNA Res 2002, 9 173-178
- 7) Iwasaki, H, Emi, M, Ezura, Y, Ishida, R, Kajita, M, Kodaira, M, Yoshida, H ¹⁾, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ¹⁾, Inoue, S ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Swensen, J ⁴⁾, Orimo, H ¹⁾ (¹⁾ Tokyo Metropol Geriatr Hosp, ²⁾ Tokyo Univ, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis, ⁴⁾ Myriad Genet) Association of a Trp16Ser variation in the Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Signal Peptide with Bone Mineral Density, revealed by SNP-dependent PCR (Sd-PCR) Typing Bone 2003, 32 185-190
- 8) Ishida, R, Emi, M, Ezura, Y, Iwasaki, H, Yoshida, H ¹⁾, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ¹⁾, Inoue, S ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Ito, H ⁴⁾, Orimo, H ¹⁾ (¹⁾ Tokyo Metropol Geriatr Hosp, ²⁾ Tokyo Univ, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis, ⁴⁾ Dept Orthoped) Association of a haplotype (196Phe/532Ser) of variations in the Interleukin-1-Receptor-Associated Kinase (IRAK1) Gene with Low Radial Bone Mineral Density in Two

- Independent Populations *J Bone Miner Res* 2003, 18 419-423
- 9) Takada, D, Ezura, Y, Ono, S, Ino, Y¹⁾, Katayama, Y¹⁾, Xin, Y²⁾, Wu, L L²⁾, Larringa-Shum, S²⁾, Stephenson, S H²⁾, Hunt, S C²⁾, Hopkins, P N²⁾, Emi, M (1) Dept Intern Med II, 2) Cardiovascular Genet Res Ctr) Apolipoprotein H Variant Modifies Plasma Triglyceride Phenotype in Familial Hypercholesterolemia A molecular study in an eight-generation hyperlipidemic kindred *J Atherosclerosis, Thrombosis* 2003, 10 (in press)
 - 10) Hattori, H¹⁾, Nagano, M¹⁾, Kawamura, K¹⁾, Ishii, J²⁾, Tsuji, M²⁾, Iwata, F³⁾, Yamamura, T⁴⁾, Miyake, Y⁴⁾, Egashira, T¹⁾, Okada, T³⁾, Cooper, J A⁵⁾, Miller, N E⁶⁾, Emi, M, Yamamoto, A⁴⁾ (1) R&D Center, BML, 2) Hokkaido Hosp, 3) Nihon Univ, 4) Natl Cardiovascular Center Res Inst, 5) Wolfson Inst, 6) St Bartholomew's & The Royal London) A Flow Cytometric Procedure to Measure Functional LDL Receptors for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia *Atherosclerosis Risk Factors, Diagnosis, and Treatment* 2002, 1 357-363
 - 11) Tsuneizumi, M, Nagai, H, Harada, H, Kazui, T¹⁾, Emi, M (1) Hamamatsu Univ Sch Med) A highly polymorphic CA repeat marker at the EBAG9/RCAS1 locus on 8q23 that detected frequent multiplication in breast cancer *An Hum Bio* 2002, 29 457-460
 - 12) Shinohara, Y¹⁾, Ezura, Y, Iwasaki, H, Nakazawa, I, Ishida, R, Nakajima, T, Kodaira, M, Kajita, M, Shiba, T¹⁾, Emi, M (1) Kitasato Univ) Three TNF α single nucleotide polymorphisms in the Japanese population *An Hum Bio* 2002, 29 579-583
 - 13) Ota, N, Nakajima, T, Ezura, Y, Iwasaki, H, Suzuki, T¹⁾, Hosoi, T¹⁾, Orimo, H¹⁾, Inoue, S²⁾, Ito, H³⁾, Emi, M (1) Tokyo Metropol Inst Gerontol Hosp, 2) Univ Tokyo, 3) Dept Orthoped) Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density *An Hum Bio* 2002, 29 550-558
 - 14) Hattori, H¹⁾, Hirayama, T, Nobe, Y, Nagano, M¹⁾, Kujiraoka, T¹⁾, Egashira, T¹⁾, Ishii, J²⁾, Tsuji, M²⁾, Emi, M (1) R&D Center, BML, 2) Hokkaido Cent Hosp) Eight Novel Mutations and Functional Impairments of the LDL Receptor in Familial Hypercholesterolemia in the North of Japan *J Hum Genet* 2002, 47 80-87
 - 15) Harada, H, Yoshida, S, Nobe, Y, Ezura, Y, Atake, T, Koguchi, T, Emi, M Genomic Structure of the Human NLK (nemo-like kinase) Gene and Analysis of its Promoter Region *Gene* 2002, 20, 175-182
 - 16) Nakajima, T, Jorde, B L¹⁾, Ishigami, T^{1) 2)}, Umemura, S²⁾, Emi, M, Lalouel, J M¹⁾, Inoue, I³⁾ (1) Univ Utah Health Sci Ctr, 2) Yokohama City Univ, 3) Tokyo Univ) Nucleotide Diversity and Haplotype Structure of the Human Angiotensinogen Gene in Two Populations *Am J Hum Genet* 2002, 70 108-123
 - 17) Fujiwara, H, Emi, M, Nagai, H, Nishimura, T¹⁾, Konishi, N²⁾, Kubota, Y³⁾, Ichikawa, T⁴⁾, Takahashi, S⁵⁾, Shuin, T⁶⁾, Habuchi, T⁷⁾, Ogawa, O⁸⁾, Inoue, K⁹⁾, Skolnick, M H¹⁰⁾, Swensen, J¹⁰⁾, Camp, N J¹¹⁾, Tavtigian, S V¹⁰⁾ (1) Dept Urol, 2) Nara Med Univ, 3) Yokohama

- City Univ, ⁴⁾ Chiba Univ, ⁵⁾ Nagoya City Univ, ⁶⁾ Kouchi Med Univ, ⁷⁾ Akita Univ, ⁸⁾ Univ Kyoto, ⁹⁾ Univ Hawaii, ¹⁰⁾ Myriad Genet Inc ¹¹⁾ Univ Utah) Association of common missense changes in ELAC2 (HPC2) with prostate cancer in a Japanese case-control series *J Hum Genet* 2002, 47 641-648
- 18) Kajita, M, Ezura, Y, Iwasaki, H, Ishida, R, Yoshida, H ¹⁾, Kodaira, M, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ¹⁾, Inoue, I ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Orimo, H ¹⁾, Emi, M (¹⁾ Tokyo Metropol Geriat Hosp, ²⁾ Tokyo Univ, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis) Association of -381T/C Promoter Variation of Brain Natriuretic Peptide Gene with Low Bone Mineral Density and Rapid Postmenopausal Bone Loss *J Hum Genet* 2003, 48 77-81
- 19) Omasu, F, Emi, M, Ezura, Y, Kajita, M, Ishida, R, Kodaira, M, Yoshida, H ¹⁾, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ¹⁾, Inoue, S ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Orimo, H ¹⁾ (¹⁾ Tokyo Metropol Geriat Hosp, ²⁾ Tokyo Univ, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis) Association of Genetic Variation of a Gene Encoding a PDZ-LIM Domain Protein, *RIL* Localized in 5q31.1 with low Bone Mineral Density in Adult Japanese Women *J Hum Genet* (in press)
- 20) Ishida, R, Ezura, Y, Emi, M, Kajita, M, Yoshida, H ¹⁾, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ¹⁾, Inoue, S ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Ito, H ⁴⁾, Orimo, H ¹⁾ (¹⁾ Tokyo Metropol Geriat Hosp, ²⁾ Tokyo Univ, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis ⁴⁾ Dept Orthoped) Association of a promoter haplotype (-1542G/-525C) in the Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor-Interacting Protein (I-TRAF) Gene with Low Bone Mineral Density in Japanese Postmenopausal Women *Bone* (in press)
- 21) Takada, D, Ezura, Y, Ono, S, Ino, Y ¹⁾, Katayama, Y ¹⁾, Xin, Y ²⁾, Wu, LL ²⁾, Larringa-Shum, S ²⁾, Stephenson, HS ²⁾, Hunt, CS ²⁾, Hopkins, HP ²⁾, Emi, M (¹⁾ Dept Inten Med II, ²⁾ Univ Utah Health Sci Ctr) Growth Hormone Receptor Variant (L526I) Modifies Plasma HDL Cholesterol Phenotype in Familial Hypercholesterolemia Intrafamilial Association study in an eight-generation hyperlipidemic kindred *Am J Med Genet* 2003, (in press)
- 22) Ezura, Y, Nakajima, T, Kajita, M, Ishida, R, Inoue, S ¹⁾, Yoshida, H ²⁾, Suzuki, T ²⁾, Shiraki, M ³⁾, Hosoi, T ²⁾, Emi, M, Orimo, H ²⁾ (¹⁾ Tokyo Univ, ²⁾ Tokyo Metropol Geriat Hosp, ³⁾ Res Inst Prac Invol Dis) Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density *J Bone Miner Res* 2003, (in press)
- 23) Fujita, Y, Ezura, Y, Emi, M, Ono, S, Takada, D ¹⁾, Ino, Y ¹⁾, Katayama, Y ¹⁾, Bujo, H ²⁾, Saito, Y ²⁾ (¹⁾ Dept Inten Med II, ²⁾ Chiba Univ Graduate Sch) Hypertriglyceridemia associated with amino acid variation Asn985Tyr of RP1 gene *J Hum Genet* 2003, (in press)

〈和文総説〉

- 1) 岩崎公典、江面陽一、江見 充 ケノム研究各論 DNA チップ マイクロアレイ 分子心血管病 2002, 3 (3) 109-114
- 2) 高田大輔 飯野靖彦¹⁾ 片山奏朗¹⁾ 江見 充 (¹⁾ 第二内科) 高血圧関連遺伝子は何か成人病と生活習慣病 2002, 32 515-519
- 3) 江面陽一 江見 充 骨粗鬆症のゲノム解析

- リウマチ科 2002, 28(2) 142-147
- 4) 江面陽一 岩崎公典 石田良太 江見 充
骨粗鬆症の遺伝子解析 遺伝子医学別冊
2003, 265-271
- (学会発表)
- (シンポジウム 教育講演)
- 1) 江見 充 江面陽一 骨粗鬆症の体系的 SNP
解析 第 11 回国際医療協力シンポジウム
2002 11 7 東京
- 2) 江見 充 ゲノム情報に基づく先端医学の進
歩 日本医科大学同窓会学術講演会
2003 2 22 大阪
- (一般演題)
- 1) Ishida, R, Ezura, Y, Yoshida, H ¹⁾, Iwasaki,
H, Suzuki, T ¹⁾, Hosoi, T ²⁾, Inoue, S ³⁾,
Shiraki, M ⁴⁾, Orimo, H ²⁾, Ito, H ⁵⁾, Emi, M
(¹⁾ Tokyo Metropol Inst Gerontol, ²⁾ Tokyo
Metropol Geriat Hosp ³⁾ Univ Tokyo, ⁴⁾ Res
Inst Prac Invol Dis, ⁵⁾ Dept Orthoped) A
Single Nucleotide Polymorphism of
Interleukin-1-receptor-associated kinase
Associate with Bone Mineral Densities of
Adult Women 骨代謝学会 ASBMR (San
Antonio) 2002 9 20-24
- 2) Emi, M, Inoue, K ¹⁾, Namiki, T ¹⁾, Carlile, R
¹⁾, Fujiwara, H (¹⁾ Univ Hawaii) Association
of Common Missense Changes in
ELAC2(HPC2) with Prostate Cancer in A
Japanese Population Sample 2nd The Showa &
University of Hawaii Conference (Hawaii,
USA), 2002 10 25
- 3) 長幡武光 清水將史、小坂夏紀、岩崎公典
永井尚生 江見 充 Universal Fluorescent
Labeling 法によるマイクロサテライト
DNA 分析の自動化 第 12 回 Medical
Genetics 研究会 2002 6 20-21 東京
- 4) 高田大輔、江見 充、飯野靖彦 ¹⁾、片山泰
朗 ¹⁾ (¹⁾ 第二内科) 家族性高脂血症におけ
る修飾因子の遺伝的解析 第 12 回 Medical
Genetics 研究会 2002 6 20-21 東京
- 5) 小野秀二、江見 充、梅村 敏 ¹⁾ (¹⁾ 横浜
市大 第二内科) 家族性高脂血症の表現
型に及ぼす ApolipoproteinH の修飾効果 第
12 回 Medical Genetics 研究会 2002 6 20-21
東京
- 6) 石田良太、江面陽一、大益史弘、梶田満子
白木正孝 ¹⁾、井上 聡 ²⁾、細井孝之 ³⁾ 鈴木
隆雄 ⁴⁾、江見 充 (¹⁾ 成人病診療研 ²⁾ 東
大 老年科、³⁾ 都老人医療セ、⁴⁾ 都老人総
合研) Interleukin-1-Receptor-Associated
Kinase 遺伝子多型は成人女性の骨密度を
規定する 第 12 回 Medical Genetics 研究会
2002 6 20-21 東京
- 7) 江面陽一、石田良太、大益史弘、梶田満子
吉田祥子 白木正孝 ¹⁾ 井上 聡 ²⁾、細井
孝之 ³⁾、鈴木隆雄 ⁴⁾ 江見 充 (¹⁾ 成人病
診療研、²⁾ 東大 老年科、³⁾ 都老人医療セ
⁴⁾ 都老人総合研) ギナトトロピン遊離ホル
モンのングナルペプチド遺伝子多型は成
人女性の橈骨および腰椎骨密度を規定す
る 第 12 回 Medical Genetics 研究会
2002 6 20-21 東京
- 8) 大益史弘、江面陽一 石田良太、梶田満子、
吉田祥子、白木正孝 ¹⁾、井上 聡 ²⁾、細井
孝之 ³⁾、鈴木隆雄 ⁴⁾、江見 充 (¹⁾ 成人病診
療研、²⁾ 東大 老年科、³⁾ 都老人医療セ、⁴⁾
都老人総合研) Brain Natriuretic Peptide 遺
伝子のプロモーター領域 SNP と成人橈骨
骨密度値との相関 第 12 回 Medical
Genetics 研究会 2002 6 20-21 東京
- 9) 浦野友彦 ¹⁾、藤田雅代 ¹⁾、細井孝之 ²⁾、長幡

- 武光、岩崎公典 江見 充 大内尉義¹⁾、井上 聡¹⁾ (1) 東大 加齢医学、²⁾ 都老人医療セ) 骨芽細胞老化に伴う TGF β 1 応答性低下における分子機構の解析 第 20 回日本骨代謝学会 2002 7 25-27 岡山
- 10) 江面陽一、石田良太、大益史弘、梶田満子、吉田祥子 小平美奈、江見 充 骨粗鬆症の体系的 SNP 解析 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 11) 梶田満子、江面陽一 石田良太、大益史弘、吉田祥子 小平美奈、江見 充 コナドトロピン遊離ホルモンのシクナルペプチド遺伝子多型は骨密度を規定する 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 12) 大益史弘、江面陽一、石田良太、梶田満子 吉田祥子、小平美奈 江見 充 Brain Natriuretic Peptide 遺伝子のプロモーター領域 SNP と成人橈骨骨密度値との相関 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 13) 野辺由紀子 小野秀二、高田大輔、江見 充 HDL-C レベルへの LDL 受容体とアポ L の遺伝子相互作用 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 14) 高田大輔、江見 充、飯野靖彦¹⁾、片山泰朗¹⁾ (1) 第二内科) 家族性高脂血症における LDL 受容体と apoA-II 変異の遺伝子相互作用 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 15) 石田良太 江面陽一 大益史弘、梶田満子 伊藤博元¹⁾、江見 充¹⁾ Interleukin-1-Receptor-Associated Kinase(IRAK1)遺伝子多型は成人女性の骨密度を規定する 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 16) 小野秀二、高田大輔 藤田有子 江見 充 高脂血症家系における FSHR 遺伝子の修飾効果 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 17) 藤田有子、高田大輔、江見 充、飯野靖彦¹⁾、片山泰朗¹⁾ (1) 第二内科) 家族性高脂血症の表現型に及ぼす Apolipoprotein H の修飾効果 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 18) 島田隆史、清水将史、小坂夏紀、長幡武光 岩崎公典 永井尚生 柴 忠義¹⁾ 江見 充 (1) 北里大) Universal Fluorescent Labeling 法によるマイクロサテライト DNA 分析 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 19) 小平美奈、江面陽一、横田 隆、石田良太、梶田満子、江見 充 SNP 依存性 PCR (SNP-dependent PCR) による SNP 解析方法の開発 第 70 回日本医科大学医学部総会 2002 9 7 東京
- 20) 江見 充、江面陽一、梶田満子、石田良太 小平美奈、吉田英世¹⁾、細井孝之²⁾、井上 聡³⁾、鈴木隆雄¹⁾、白木正孝⁴⁾ (1) 都老人総合研 ²⁾ 都老人医療セ、³⁾ 東大 老年科 ⁴⁾ 成人病診療研究所) 骨粗鬆症の体系的 SNP 解析 日本人類遺伝学会第 47 回大会 2002 11 13-15 名古屋
- 21) 江面陽一 梶田満子、石田良太、大益史弘、吉田祥子、白木正孝¹⁾ 井上 聡²⁾、細井孝之³⁾ 鈴木隆雄⁴⁾ 江見 充 (1) 成人病診療研究所 ²⁾ 東大 老年科、³⁾ 都老人医療セ ⁴⁾ 都老人総合研) ヒタミン D 結合蛋白 (DBP) 遺伝子領域の遺伝子多型と成人女性橈骨骨密度値との相関の検討 日本人類遺伝学会第 47 回大会 2002 11 13-15 名古屋
- 22) 高田大輔 江見 充 飯野靖彦¹⁾ 片山泰朗¹⁾ (1) 第二内科) 家族性高脂血症の表現型に及ぼす Apolipoprotein H の修飾効果

日本人類遺伝学会第 47 回大会
2002 11 13-15 名古屋

- 23) 梶田満子、江面陽一、石田良太、大益史弘
吉田祥子、白木正孝¹⁾、井上 聡²⁾、細井
孝之³⁾、鈴木隆雄⁴⁾、江見 充⁽¹⁾ 成人病
診療研究所²⁾ 東大 老年科³⁾ 都老人医
療セ、⁴⁾ 都老人総合研) コナドトロピン
遊離ホルモン(GnRH)のシグナルペプチド
遺伝子多型と成人女性の橈骨 腰椎骨密度
との相関 日本人類遺伝学会第 47 回大会
2002 11 13-15 名古屋
- 24) 石田良太 江面陽一、大益史弘、梶田満子
白木正孝¹⁾ 井上 聡²⁾ 細井孝之³⁾、鈴木
隆雄⁴⁾、江見 充⁽¹⁾ 成人病診療研究所、²⁾
東大 老年科、³⁾ 都老人医療セ、⁴⁾ 都老人
総合研) Interleukin-1-Receptor-Associated
Kinase 遺伝子多型と成人女性の骨密度の
相関 日本人類遺伝学会第 47 回大会
2002 11 13-15 名古屋
- 25) 小野秀二 高田大輔、江見 充、梅村 敏
¹⁾ (1) 横浜市大・第二内科) 家族性高脂血
症の表現型に及ぼす成長ホルモン受容体
の効果について 日本人類遺伝学会第 47
回大会 2002 11 13-15 名古屋
- 26) 中川内哲治¹⁾、副島英伸¹⁾、佐藤勇司¹⁾、松
倉史朗¹⁾ 北島吉彦²⁾ 原田晴仁³⁾、中別府
雄作⁴⁾、関口睦夫⁵⁾、宮崎耕治²⁾、江見 充、
向井常博¹⁾ (1) 佐医大 分子生命 分子遺
伝、²⁾ 佐医大 医 外 ³⁾ 国際医療セ研
臨床病理 組織形態、⁴⁾ 九大・生医研 脳
機能、⁵⁾ 福岡歯大 生物) プロモーター
領域のメチル化による O6-メチルグアニ
ン DNA-メチルトランスフェラーゼ
(MGMT)の転写制御 第 25 回日本分子生物
学会 2002 12 11-14 横浜

III 研究成果の刊行に関する一覧

<英文原著>

- 1 Iwasaki H, Emi M, Ezura Y, Ishida R, Kajita M, Kodaira M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Swensen J, Orimo H Association of a Trp16Ser variation in the gonadotropin releasing hormone signal peptide with bone mineral density revealed by SNP-dependent PCR typing *Bone* 2003 Feb,32(2) 185-90
- 2 Ishida R, Emi M, Ezura Y, Iwasaki H, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ito H, Orimo H Association of a haplotype (196Phe/532Ser) in the interleukin-1-receptor-associated kinase (IRAK1) gene with low radial bone mineral density in two independent populations *J Bone Miner Res* 2003 Mar,18(3) 419-23
- 3 Hosoi T, Yoda T, Yamaguchi M, Amano H, Orimo H Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density *J Bone Miner Metab* 2003,21(2) 120-2
- 4 Kajita M, Ezura Y, Iwasaki H, Ishida R, Yoshida H, Kodaira M, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M Association of the -381T/C promoter variation of the brain natriuretic peptide gene with low bone-mineral density and rapid postmenopausal bone loss *J Hum Genet* 2003,48(2) 77-81
- 5 Kazama H, Usui S, Okazaki M, Hosoi T, Ito H, Orimo H Effects of bezafibrate and pravastatin on remnant-like lipoprotein particles and lipoprotein subclasses in type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract* 2003 Mar,59(3) 181-9
- 6 Ota N, Nakajima T, Ezura Y, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Inoue S, Ito H, Emi M Association of a single nucleotide variant in the human tumour necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density *Ann Hum Biol* 2002 Sep-Oct,29(5) 550-8
- 7 Kawano K, Ogata N, Chiano M, Molloy H, Kleyn P, Spector TD, Uchida M, Hosoi T, Suzuki T, Orimo H, Inoue S, Nabeshima Y, Nakamura K, Kuro-o M, Kawaguchi H Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women *J Bone Miner Res* 2002 Oct,17(10) 1744-51
- 8 Ogata N, Koshizuka Y, Miura T, Iwasaki M, Hosoi T, Shiraki M, Seichi A, Nakamura K, Kawaguchi H Association of bone metabolism regulatory factor gene polymorphisms with susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine and its severity *Spine* 2002 Aug 15,27(16) 1765-71
- 9 Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikarai K, Nakajima T, Inoue I, Hata A Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis *J Hum Genet* 2002,47(8) 400-6
- 10 Ogata N, Matsumura Y, Shiraki M, Kawano K, Koshizuka Y, Hosoi T, Nakamura K, Kuro-O M, Kawaguchi H Association of klotho gene polymorphism with bone density and spondylosis of the lumbar spine in postmenopausal women *Bone* 2002 Jul,31(1) 37-42

- 11 Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S Efp targets 14-3-3 sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth Nature 2002 Jun 20,417 (6891) 871-5
- 12 Horiuchi T, Onouchi T, Inoue J, Shionoiri A, Hosoi T, Orimo H A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism a comparison of etidronate therapy with parathyroidectomy Gerontology 2002 Mar-Apr,48(2) 103-8
- 13 Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women Menopause 2002 Jan-Feb,9(1) 58-64
- 14 Iwasaki, H , Ezura, Y, Ishida, R , Kodaira, M , Kajita, M , Knight, J , Daniel, S , Shi, M , Emi, M Accuracy of Genotyping for Single Nucleotide Polymorphism Typing Method Involving hybridization of Short Allele-Specific Oligonucleotides DNA Res 2002, 9 59-62
- 15 Takada, D , Emi, M , Nobe, Y, Kawamura, K , Iino, Y, Katayama, Y, Xin, Y, Wu, LL , Larringa-Shum, S , Stephenson, SH , Hunt, SC , Skolnick, MH , Lalouel, JM , Hopkins, PN Interaction between the LDL-receptor gene bearing a novel mutation and a variant in the apolipoprotein A-II promoter Molecular study in a 1135-member familial hypercholesterolemia kindred J Hum Genet 2002, 47 656-664
- 16 Yoshida, S , Harada, H , Nagai, H , Fukino, K , Takahashi, H , Teramoto, A , Emi, M Head-to-head Juxtaposition of Fas-Associated Phosphatase-1 (FAP-1) and c-Jun NH2-terminal Kinase 3 (JNK3) genes genomic structure and five polymorphisms of FAP-1 gene J Hum Genet 2002, 47 614-619
- 17 Shimizu, M , Kosaka, N , Shimada, T , Nagahata, T , Iwasaki, H , Nagai, H , Shiba, T , Emi, M Universal Fluorescent Labeling (UFL) Method for Automated Microsatellite Analysis DNA Res 2002, 9 173-178
- 18 Takada, D , Ezura, Y, Ono, S , Iino, Y ¹⁾, Katayama, Y, Xin, Y, Wu, LL , Larringa-Shum, S , Stephenson, SH , Hunt, SC , Hopkins, PN , Emi, M Apolipoprotein H Variant Modifies Plasma Triglyceride Phenotype in Familial Hypercholesterolemia A molecular study in an eight-generation hyperlipidemic kindred J Atherosclerosis, Thrombosis 2003, 10 (in press)
- 19 Hattori, H , Nagano, M , Kawamura, K , Ishii, J , Tsuji, M , Iwata, F , Yamamura, T , Miyake, Y , Egashira, T , Okada, T, Cooper, JA , Miller, NE , Emi, M , Yamamoto, A A Flow Cytometric Procedure to Measure Functional LDL Receptors for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Atherosclerosis Risk Factors, Diagnosis, and Treatment 2002, 1 357-363
- 20 Tsuneizumi, M , Nagai, H , Harada, H , Kazui, T , Emi, M A highly polymorphic CA repeat marker at the EBAG9/RCAS1 locus on 8q23 that detected frequent multiplication in breast cancer An Hum Bio 2002, 29 457-460

- 21 Shinohara, Y, Ezura, Y, Iwasaki, H, Nakazawa, I, Ishida, R, Nakajima, T, Kodaira, M, Kajita, M, Shiba, T, Emi, M Three TNF α single nucleotide polymorphisms in the Japanese population *An Hum Bio* 2002, 29 579-583
- 22 Hattori, H, Hirayama, T, Nobe, Y, Nagano, M, Kujiraoka, T, Egashira, T, Ishii, J, Tsuji, M, Emi, M Eight Novel Mutations and Functional Impairments of the LDL Receptor in Familial Hypercholesterolemia in the North of Japan *J Hum Genet* 2002, 47 80-87
- 23 Harada, H, Yoshida, S, Nobe, Y, Ezura, Y, Atake, T, Koguchi, T, Emi, M Genomic Structure of the Human NLK (nemo-like kinase) Gene and Analysis of its Promoter Region *Gene* 2002, 20, 175-182
- 24 Nakajima, T, Jorde, BL, Ishigami, T, Umemura, S, Emi, M, Lalouel, JM, Inoue, I Nucleotide Diversity and Haplotype Structure of the Human Angiotensinogen Gene in Two Populations *Am J Hum Genet* 2002, 70 108-123
- 25 Fujiwara, H, Emi, M, Nagai, H, Nishimura, T, Konishi, N, Kubota, Y, Ichikawa, T, Takahashi, S, Shum, T, Habuchi, T, Ogawa, O, Inoue, K, Skolnick, MH, Swensen, J, Camp, NJ, Tavtigian, Association of common missense changes in ELAC2 (HPC2) with prostate cancer in a Japanese case-control series *J Hum Genet* 2002, 47 641-648
- 26 Omasu, F, Emi, M, Ezura, Y, Kajita, M, Ishida, R, Kodaira, M, Yoshida, H, Suzuki, T, Hosoi, T, Inoue, S, Shiraki, M, Orimo, H Association of Genetic Variation of a Gene Encoding a PDZ-LIM Domain Protein, *RIL* Localized in 5q31.1 with low Bone Mineral Density in Adult Japanese Women *J Hum Genet* (in press)
- 27 Ishida, R, Ezura, Y, Emi, M, Kajita, M, Yoshida, H, Suzuki, T, Hosoi, T, Inoue, S, Shiraki, M, Ito, H, Orimo, H Association of a promoter haplotype (-1542G/-525C) in the Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Factor-Interacting Protein (I-TRAF) Gene with Low Bone Mineral Density in Japanese Postmenopausal Women *Bone* (in press)
- 28 Takada, D, Ezura, Y, Ono, S, Iino, Y, Katayama, Y, Xin, Y, Wu, LL, Larringa-Shum, S, Stephenson, HS, Hunt, CS, Hopkins, HP, Emi, M Growth Hormone Receptor Variant (L526I) Modifies Plasma HDL Cholesterol Phenotype in Familial Hypercholesterolemia Intrafamilial Association study in an eight-generation hyperlipidemic kindred *Am J Med Genet* 2003, (in press)
- 29 Ezura, Y, Nakajima, T, Kajita, M, Ishida, R, Inoue, S, Yoshida, H, Suzuki, T, Shiraki, M, Hosoi, T, Emi, M, Orimo, H Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density *J Bone Miner Res* 2003, (in press)
- 30 Fujita, Y, Ezura, Y, Emi, M, Ono, S, Takada, D, Iino, Y, Katayama, Y, Bujo, H, Saito, Y Hypertriglyceridemia associated with amino acid variation Asn985Tyr of RP1 gene *J Hum Genet* 2003, (in press)

- 31 Fujita M, Urano T, Horie K, Ikeda K, Tsukui T, Fukuoka H, Tsutsumi O, Ouchi Y, Inoue S
Estrogen activates cyclin-dependent kinases 4 and 6 through induction of cyclin D in rat
primary osteoblasts *Biochem Biophys Res Commun* 299, 222-228, 2002
- 32 Fujita M, Ogawa S, Fukuoka H, Tsukui T, Nemoto N, Tsutsumi O, Ouchi Y, Inoue S
Differential expression of secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) in decidual cells during
pregnancy *J Mol Endocrinol* 28, 213-223, 2002
- 33 Sugiyama H, Ogawa S, Emi M, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S
Ethnic difference in contribution of alleles of the interleukin-1 receptor antagonist gene to preposition
to osteoporosis *Geriatric Gerontol Int* 2, 87-90, 2002
- 34 Ogawa S, Emi M, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S
Association of amino acid variation (Trp64Arg) in the beta3-adrenergic receptor gene with bone mineral density *Geriatric
Gerontol Int* 2, 138-142, 2002
- 35 Hoshino S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S
Association of Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (TNFR1) gene polymorphism with bone mineral density *Geriatric Gerontol
Int* (in press)

〈和文総説〉

- 1) 岩崎公典、江面陽一、江見 充 ケノム研究各論 DNAチップ、マイクロアレイ 分
子心血管病 2002, 3 (3) 109-114
- 2) 高田大輔、飯野靖彦¹⁾、片山奏朗¹⁾、江見 充⁽¹⁾ 第二内科) 高血圧関連遺伝子は何か
成人病と生活習慣病 2002, 32 515-519
- 3) 江面陽一、江見 充 骨粗鬆症のゲノム解析 リウマチ科 2002, 28(2) 142-147
- 4) 江面陽一、岩崎公典、石田良太、江見 充 骨粗鬆症の遺伝子解析 遺伝子医学別冊
2003, 265-271
- 5) 折茂肇 (編集代表) ちょっと気になること困
った時のアトハイス。9 汗かひとい。生涯
健康ハントブック。48-49、2002
- 6) 土井賢、西村幸、深井希、小澤直子、萩原康二、松下美加、岩科将虎、今井泰平、七里
真義、堀内敏行、平田結喜緒、内科的にコントロールされ、経過観察中の原発巣不明の
異所性 ACTH 症候群の一例。ACTH Related Peptide 12,147-153,2002
- 7) 堀内敏行。浅見昌子、高橋麗子 高齢者の
ケアカイトライン 低栄養 Gerontology
14,382-387 2002
- 8) 堀内敏行、風間広仁、荒木厚、井上潤一郎、腰原康子、折茂肇 糖尿病骨減少症におけ
るビタミン K 代謝障害。第 5 回 Vitamin K & Bone 研究会記録集。5 , 41-46 2002