

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14年度研究報告書

平成 15 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) 大腿骨頭壊死症定点モニタリング新患症例における他部位の骨壊死合併について 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・情報処理学科
竹下 節子
- 2) 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング ―平成14年分集計報告― 4
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
田中 隆、廣田良夫
東海大学福岡短期大学情報処理学科
竹下節子
- 3) 特発性大腿骨頭壊死症症例・対照研究の進捗状況 8
大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学
田中 隆、廣田良夫
九州大学大学院医学研究院・整形外科学
山本卓明
- 4) 同一家系内に生じた狭義の特発性大腿骨頭壊死症の3症例 10
国立大阪病院整形外科
森本大樹、安藤 渉、李 勝博、大園健二
- 5) 特発性大腿骨頭壊死患者における足関節の骨壊死に関する研究 13
大阪大学整形外科
吉川秀樹、三木秀宣、菅野伸彦、西井 孝、高尾正樹、小山 毅、岸田友紀
協和会病院整形外科
中村宣雄
市立池田病院整形外科
坂井孝司

B) 病態解析

研究グループリーダー： 松本 俊夫

- 1) Ratを用いた大腿骨頭壊死モデル作製の試み
(骨頭壊死時のosteoocyteの変化に関する病理学的検討) 15
旭川医科大学整形外科
辻 宗啓、松野丈夫、伊藤 浩、寺西 正
北海道大学大学院医学研究科、病態分子病理
池田 仁、吉木 敬

2) SHRSPを利用した大腿骨頭壊死研究 —NOS阻害薬とステロイドホルモン負荷—	17
長崎大学医学部整形外科	
熊谷謙治、鈴木暢彦、村田雅和、進藤裕幸	
長崎大学医学部第一薬理	
丹羽正美	
3) 特発性大腿骨頭壊死症発生における脂肪細胞の役割に関する研究 第2報；ヒト骨髓内脂肪細胞培養と形態学的研究	22
佐賀医科大学整形外科	
重松正森、北島 将、佛淵孝夫	
4) ステロイド誘発性大腿骨頭壊死症モデル家兎へのサイクロオキシゲナーゼ阻害薬投与の影響： 骨髓内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応に対する作用	26
信州大学医学部第一生理	
大橋俊夫、水野理介	
信州大学医学部整形外科	
堀内博志	
5) 異型狭心症(vasospastic angina) に合併した特発性大腿骨頭壊死症の2例	29
信州大学医学部整形外科	
堀内博志、小林千益、斎藤直人、脇谷滋之、縄田昌司、太田浩史	
大阪市立大学大学院整形外科	
高岡邦夫	
6) 血管内皮傷害における可溶性プロテインC受容体	31
佐賀医科大学内科	
長澤浩平、小荒田秀一	
佐賀医科大学病態予防医学	
常吉直子、福留健司	
7) 大腿骨頭壊死症におけるbone marrow edemaの血管造影所見	35
昭和大学藤が丘病院整形外科	
柁原俊久、渥美 敬、平沼泰成、戸嶋 潤、玉置 聡、朝倉靖博	
8) 特発性大腿骨頭壊死症とAGEsの関与および血管透過性亢進について	38
金沢医科大学整形外科	
市堰 徹、西野 暢、兼氏 歩、杉森端三、二見智子、松本忠美	
金沢医科大学同病理学Ⅱ	
勝田省吾	
金沢大学整形外科	
加畑多文、柳下信一	
9) 特発性大腿骨頭壊死症発生における脂肪細胞の役割に関する研究 第3報；ステロイド投与によるヒト骨髓内脂肪細胞径の変化	42
佐賀医科大学整形外科	
重松正森、北島 将、佛淵孝夫	
10) 糖質コルチコイドによる血管内皮細胞障害機構	45
産業医科大学医学部第一内科	
田中良哉、岡田洋右、福島あゆみ、峯信一郎	
神戸大学大学院医学研究科生体防御学	
南 康博	

11) グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害：活性酸素の関与	48
徳島大学大学院医学研究科生体情報内科学・内科学第一	
栗飯原賢一、井内貴彦、赤池雅史、三ッ井貴夫、東 博之、松本俊夫	
12) プロブコール及びワーファリンを併用したステロイド性骨壊死予防実験	53
九州大学整形外科	
本村悟朗、山本卓明、宮西圭太、神宮司誠也、岩本幸英	
13) 全身性エリテマトーデス (SLE) 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	56
順天堂大学医学部膠原病内科	
津田裕士、金井美紀、金 英俊、木田一成、橋本博史	

C) 治療指針・予防

研究グループリーダー： 大園 健二

1) 大腿骨頭壊死症と軟骨下脆弱性骨折の鑑別点	61
九州大学整形外科	
山本卓明、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英	
2) 大腿骨頭壊死症と鑑別を要した疾患について	63
九州大学整形外科	
山本卓明、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英	
3) 3D-MRIのimage registration (重ね合わせ) による 大腿骨頭壊死症の壊死領域の経時的比較：Preliminary study	66
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学整形外科学	
高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹	
大阪大学大学院医学系研究科多元的画像解析学	
榎本 潤、佐藤義伸	
協和会病院整形外科	
中村宣雄	
4) 3D-MRIのregistrationによる大腿骨頭壊死症の壊死領域比較の必要性とその精度評価	70
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学整形外科学	
高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹	
大阪大学大学院医学系研究科多元的画像解析学	
榎本 潤、佐藤義伸	
協和会病院整形外科	
中村宣雄	
5) Type C groupに属するStage I・II特発性大腿骨頭壊死症の非進行例の検討	73
国立大阪病院整形外科	
安藤 渉、森本大樹、坂井孝司、李 勝博、大園健二	
6) 大腿骨頭壊死症に対する体外衝撃波療法	76
旭川医大整形外科	
寺西 正、伊藤 浩、松野丈夫	
大雪脳神経外科整形外科病院	
尾崎信彦	

7) 大腿骨頭壊死症に対する彎曲内反骨切り術の短期成績	80
名古屋大学大学院医学系研究科運動・形態外科学	
坂野真士、長谷川幸治、鳥居行雄、川崎雅史、増井徹男、山口 仁	
8) Stage4大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術 -白蓋の早期改変について-	83
昭和大学藤が丘病院整形外科	
渥美 敬、柘原俊久、平沼泰成、玉置 聡、朝倉靖博	
9) 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工関節置換術の術後成績 (多施設共同研究) : 骨頭壊死Stage II・III症例での検討	86
信州大学整形外科	
小林千益、堀内博志	
大阪大学整形外科	
菅野伸彦、西井 孝、吉川秀樹	
九州大学医学部整形外科	
山本卓明、野口康男	
国立大阪病院整形外科	
高尾正樹、大園健二	
久留米大学医学部整形外科	
熊谷 優、樋口富士男	
京都府立医科大学整形外科	
井上重洋、末原 洋、久保俊一	
金沢医科大学整形外科	
杉森端三、兼氏 歩、松本忠美	
長崎大学医学部整形外科	
原田真一、榎本 寛、進藤裕幸	
産業医科大学整形外科	
大西英生、中村利孝	
昭和大学藤が丘病院整形外科	
山野健一、平沼泰成、渥美 敬	
名古屋大学医学部整形外科	
鳥居行雄、長谷川幸治	
旭川医科大学整形外科	
寺西 正、松野丈夫	
大阪市立大学医学部公衆衛生	
廣田良夫	
大阪市立大学整形外科	
高岡邦夫	

D) 遺伝子解析

研究グループリーダー： 高岡 邦夫

1) 滑膜組織における炎症・修復の遺伝子制御： センダイウイルスベクターを用いた実験的研究	91
九州大学大学院医学研究院病理病態学分野	
居石克夫、山下彰久、米満吉和、中川和憲	

2) ノックアウトマウスを用いた核内受容体の骨代謝における機能解析	97
東京大学分子細胞生物学研究所	
加藤茂明	
3) ステロイド感受性に関与する遺伝子の検討	100
大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学	
中島滋郎、田村京子	
4) 大腿骨頭壊死症の発生とCYP3A4 activityの相関に関する研究	102
大阪市立大学大学院整形外科学	
高岡邦夫、金城養典、大橋弘嗣、政田俊明	
大阪市立大学大学院麻酔・集中治療医学	
小田 裕	
5) ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析	104
京都府立医科大学整形外科	
浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、久保俊一	
京都府立医科大学生化学教室	
里見佳子、西野輔翼	
大阪市立大学大学院医学研究科整形外科	
高岡邦夫	
大阪大学大学院医学系研究科・医学部小児発達医学	
中島滋郎	
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
田中 隆、廣田良夫	

E) 臓器移植

研究グループリーダー： 久保 俊一

1) ステロイド性大腿骨頭壊死症における遺伝子多型解析	109
大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学	
中島滋郎、田村京子	
京都府立医科大学整形外科	
浅野武志、久保俊一	
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
田中 隆、廣田良夫	

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症)

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科	教 授
分担研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科	教 授
	吉川 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学	教 授
	長澤 浩平	佐賀医科大学内科	教 授
	居石 克夫	九州大学大学院医学研究院病理病態学分野	教 授
	松本 忠美	金沢医科大学整形外科	教 授
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教 授
	神宮司誠也	九州大学大学院医学研究院整形外科	助教授
	久保 俊一	京都府立医科大学整形外科	教 授
	津田 裕士	順天堂大学医学部膠原病内科	助教授
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所	教 授
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学	助 手
	小林 千益	信州大学医学部整形外科	助教授
	大橋 弘嗣	大阪市立大学大学院医学研究科整形外科	講 師
	大園 健二	国立大阪病院整形外科	医 長
	田中 良哉	産業医科大学内科	教 授
	渥 美 敬	昭和大学藤が丘病院整形外科	助教授
	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学研究科運動形態外科学	助教授
	佛淵 孝夫	佐賀医科大学整形外科	教 授
	進藤 裕幸	長崎大学医学部整形外科	教 授
	松野 丈夫	旭川医科大学整形外科	教 授
松本 俊夫	徳島大学医学部内科	教 授	
谷口俊一郎	信州大学医学部加齢適応研究センター	教 授	
大橋 俊夫	信州大学医学部臓器移植細胞工学系専攻	教 授	

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 (H14-特疾-34)

主任研究者 高岡 邦夫 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科教授
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査を続行し、わが国での本疾患発症患者の背景の把握を行った。近年の傾向はSLE、腎疾患、臓器移植後など種々の基礎疾患治療の目的でステロイド剤が使われた患者の割合が増加していることであり、全患者の約半数がステロイド剤に誘発されたと推測される。特に女性では70%に相当している。臓器移植後患者にも本疾患が約10%前後に発生していることを明らかにできた。また本研究班は本疾患の診断基準、病型分類、病期分類を確立し、それらに基づいた治療指針の作成も目的としている。平成13年度には病型分類、病期分類の改訂を行って全国の医療機関に普及させるために冊子を作成して配布してきた。またEBMに基づいた治療指針作成の目的で、本疾患の治療に用いるべき人工股関節の特徴を明らかにするための調査を行い明らかな結果を得た。一方でステロイド剤による特発性大腿骨頭壊死症の発生防止のための基礎研究にも努力している。すなわち本疾患は骨の阻血性壊死とされるためにステロイド剤の骨微小循環への影響を中心課題とした。最近の研究結果からステロイド剤は骨組織血管の内皮細胞での活性酸素の産生亢進による内皮依存性弛緩反応を減弱させる作用があることが初めて明らかにでき、壊死発生機序解明、さらに本疾患の予防法開発の手がかりになることが期待される。またステロイド剤に対する感受性（過敏性）についての遺伝的素因の同定から本疾患罹患リスク予知を可能とするための遺伝学的研究に着手した。ステロイド受容体、ステロイド剤代謝酵素の遺伝子多型と本疾患発生との相関について倫理的配慮のもとに研究を行っている。

1. 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。本研究班が行った全国調査によれば、本疾患の年間新規罹患患者数は3000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、本疾患は年々増加傾向にある。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。ステロイド剤が本疾患を誘発する機序は不明であり、したがって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はない。また、ステロイド剤の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。例えばSLE患者では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、ステロイド剤の薬物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。また、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症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。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。要約すると本研究班の目的は以下のごとくである。

- A. わが国での特発性大腿骨頭壊死症発生状況の年次推移の調査監視
- B. 診断基準、病期・病型分類の確立と普及
- C. 合理的な治療指針の作成と治療法の普及
- D. 本疾患の病態解明
- E. 予防法の確立と普及

2. 研究方法

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（疫学調査、病態解析、治療指針・予防、遺伝子解析、臓器移植）を組織し共同研究を行った。

A. 疫学調査

班員が属する13医療施設での定点モニタリングを継続して行い、ステロイド剤投与に関連した患者数の動向を調査する。（担当：廣田）

B. 病態解析

病因病態解明のための研究は以下のB1～B3に細分して行う。

B1. 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

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用いる。（担当：大橋）ステロイド剤の血管内皮機能障害の機序について基礎的、臨床的に検索をすすめる。（担当：進藤、長澤、松本、田中）ステロイド剤の骨髄内脂肪細胞への影響について調べる。（担当：佛淵）

B2. 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

ステロイド投与が必要なSLE患者にプロブコールや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。（担当：神宮司）

B3. 脂質代謝異常の本症発生への関与に関する研究

ステロイド剤投与を行うSLE患者に高脂血症の

治療として、スタチン系薬剤の投与および血漿交換療法の併用を行い、大腿骨頭壊死症の発症が抑制されるかを検討する。（担当：津田）

C. 治療指針・予防

治療指針・予防のための研究は以下のC1、C2に細分して行う。

C1. 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検討する。（担当：神宮司）壊死領域の三次元的評価をMRIを用いて行う。（担当：吉川、菅野）

C2. 診断治療ガイドラインの確立

病期・病型分類に基づいた外科的治療の適応、治療成績をEBMの観点から調査する。（担当：大園、松野、長谷川、渥美、小林）

D. 遺伝子解析

本疾患罹患素因の同定のためにステロイド感受性に関係する遺伝子であるとされている11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2遺伝子やCYP3A4遺伝子の遺伝子多型について検索する。（担当：久保、中島）ステロイド感受性の個体差を調べるためにCYP3A4の活性及び発現量を測定する。（担当：高岡）

E. 臓器移植

腎移植患者のグルココルチコイド受容体や、CYP3A4、11beta-hydroxysteroid dehydrogenase遺伝子の遺伝子多型について調べる。（担当：久保、中島）

3. 研究結果および考察

A. 疫学調査

1997年から実施している定点モニタリングの結果、特に背景因子の分布においてステロイド性の割合が増加してきた。多部位の骨壊死の合併は、骨シンチが施行された症例のうちの16.6%に認められ、ステロイド全身投与歴のある女性に優位に多かった。

B. 病態解析

B1. 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

日本白色家兎の骨内微小血管の運動をex vivoで直接観察した結果、COX阻害薬のステロイド剤投与家兎への投与は、同家兎から摘出した骨髄内抵

抗血管のアラキドン酸誘発性拡張反応を有意に減弱することが判明した。NOや可溶性プロテインC、糖化最終産物（advanced glycation end products）が血管内皮細胞の障害に関与し、これらと骨頭壊死症発症との関連が示唆された。骨髓内脂肪細胞を観察すると、培養条件下ではステロイド剤投与により骨髓内脂肪細胞径は1.2倍弱に増大することを確認した。

B2. 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

ステロイド誘発骨壊死モデルを用いた実験において、抗高脂血症剤であるプロブコールを予防的に投与することにより、骨壊死発生率が70%から38%へと有意に低下し、さらにプロブコールと抗凝固薬であるワーファリンを併用投与した結果、骨壊死発生率は8%へと有意に低下した。

B3. 脂質代謝異常の本症発症への関与に関する研究

高脂血症を認めるSLE患者2例に対し血漿交換療法（LDL吸着療法）を施行して血清総コレステロール値を低下させた結果、1例は大腿骨頭壊死症の発症はみられていないが、1例は6ヶ月後にMRIにて大腿骨頭壊死が確認された。

C. 治療指針・予防

C1. 診断基準、病型分類、病期分類の確立

本疾患の診断基準についてその妥当性を検討した。病型をより正確に評価するために3D-MRIを用いて壊死域の評価を行った。本症患者を経時的に観察することにより、病型分類の妥当性について検討した。

C2. 診断治療ガイドラインの確立

治療ガイドライン作成のために彎曲内反骨切り術、大腿骨頭後方回転骨切り術、人工骨頭・人工関節置換術の治療成績を病期・病型分類に基づいて調べた。

D. 遺伝子解析

ステロイド代謝酵素であるCYP450のSNPと大腿骨頭壊死症発症の関連は認められなかった。輸送蛋白P-glycoproteinをコードするMDR1について調べた結果、MDR13435TTの遺伝子型で統計学的有意に大腿骨頭壊死症発症のオッズ比の低下を認めた。グルココルチコイド代謝に関係するCYP3A4活性を調べる方法を確立し、大腿骨頭壊死症の発症と個体間の

CYP3A4活性との関連性が示唆された。グルココルチコイドと同じ核内受容体スーパーファミリーに属するandrogen receptor (AR) のノックアウトマウスと、グルココルチコイド受容体の転写制御に必須の転写共役因子であるsteroid receptor coactivator-1 (SRC-1) のノックアウトマウスの骨代謝について調べた結果、ARKO雄マウスは高回転型の骨量減少を呈し、SRC-1 KO雌マウスでは脂肪増加を伴う骨量減少を呈した。組換えセンダイウイルスベクター（recombinant Sendai virus: SeV）を用い、ラット関節滑膜に血管新生因子fibroblast growth factor-2 (FGF-2) を遺伝子導入したところ、関節炎および骨破壊が増悪したことから、炎症の遺伝子制御が大腿骨頭壊死症における関節破壊に対して有効な治療法となる可能性が示唆された。

E. 臓器移植

グルココルチコイド受容体の遺伝子多型（JST6606、32069）を調べた結果、JST32069多型のTアレルを有する患者で大腿骨頭壊死症発症が少ない傾向があった。

4. 評価

1) 達成度について

疫学調査については計画通りに行われた。診断基準、病型分類、病期分類は鑑別を要する疾患や3D-MRIを用いた評価などさらに詳細に検討され、その妥当性が証明された。治療ガイドラインは完成を目指している。

予防を目指した病態解析ではステロイド剤の骨微小循環への影響について、血管内皮細胞障害と血管運動系の両面からの関与が示唆された。罹患素因の遺伝子解析については期待された結果は得られていないが、グルココルチコイド代謝に関係するCYP3A4活性がステロイド感受性の個体差に関係し、大腿骨頭壊死症発症の予見の可能性が示された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性大腿骨頭壊死症についての研究から骨微小循環に関する研究が発展してきた。わが国のこの領域の研究は国際的に高い評価を得ている。ステロイド剤投与による本疾患の予防は是非とも行わなければならない課題である。

3) 今後の展望について

ステロイド剤による本疾患発生の機序についての基礎的、臨床的研究の方向性はほぼ明らかになりつつあると考える。ステロイド感受性を調べることに

より本疾患発生の予見ができるようになると思う。
今後は骨循環へのステロイド剤作用の制御が可能となれば、本疾患の予防が可能になるであろう。

5. 結論

本疾患の発生状況を把握し罹患危険因子を同定するために行った疫学調査では、ステロイド性の割合が増加し、本疾患の約半数を占めていた。本疾患の診断基準・病型分類・病期分類の妥当性を証明した。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わたる研究を行った。その主なものは、骨微小循環に対するステロイド剤の血管内皮細胞障害と血管運動系の両面からの関与が示唆された。本疾患発生の予見のためにステロイド感受性の個体差の診断が有力な方法になうと考えられた。

研究発表

主任研究者：高岡邦夫

- Seki H, Saitoh S, Hata Y, Murakami N, Shimizu T, Takaoka K.: Callus resection for brachial plexus compression following stress-induced first rib fracture. *J Hand Surg [Br]*. 27: 293-5, 2002.
- T, Kiyono Y, Nakatsuti Y, Shindo M, Takaoka K.: Diagnosis of thoracic outlet syndrome by magnetic stimulation of the brachial plexus. *Misawa. J Orthop Sci*. 7:167-71 2002.
- Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Yotsumoto N, Takaoka K.: Effect of phosphodiesterase inhibitor-4, rolipram, on new bone formations by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Bone*. 30:589-93.2002
- Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Kawasaki S, Kinoshita T, Horiuchi H, Takaoka K.: Involvement of phosphodiesterase isozymes in osteoblastic differentiation. *J Bone Miner Res*. 17: 249-56.2002.
- Tang L, Ebara S, Kawasaki S, Wakabayashi S, Nikaido T, Takaoka K.: FK506 enhanced osteoblastic differentiation in mesenchymal cells. *Cell Biol Int*. 26: 75-84.2002.
- Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, Ota H, Taketomi T, Takaoka K.: Avascular necrosis of the femoral head in a patient with Fabry's disease. *Arthritis Rheumatism* (in press).
- Tsutsumimoto T, Wakabayashi S, Kinoshita T, Horiuchi H, Takaoka K.: A phosphodiesterase inhibitor, Pentoxifylline, enhance the BMP-4-dependent differentiation of osteoprogenitor cells. *Bone* (in press).
- Murakami N, Saito N, Horiuchi H, Okada T, Nozaki K, Takaoka K. : Repair of segmental defects in rabbit humeri with titanium fiber mesh cylinders containing recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and a synthetic polymer. *J Biomater Res*.62: 169-174, 2002.
- Saitou N., Okada T., Horiuchi H., Murakami N., Takahashi J., Nawata M., Ota H., Nozaki K. and Takaoka K.: A biodegradable polymer as a cytokine delivery system for inducing bone formation. *Nature Biotechnology*, 19; 332-335, 2001
- Horiuchi H., Saito N., Kinoshita T., Wakabayashi S., Tsutsumimoto T., and Takaoka K.: Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced new bone formation in mice by phosphodiesterase inhibitor Pentoxifylline. *Bone* 28: 290-294, 2001.
- Saito N., Ebara S., Fukushima Y., Wakui K. and Takaoka K. : Progressive scoliosis in Cri-Du-Chat syndrome over a 20-year follow-up period. -A case report- *Spine* 26: 835-837, 2001.
- Saito N., Okada T., Horiuchi H., Murakami N., Takahashi J., Nawata M., Ota H., Miyamoto S., Nozaki K. and Takaoka K.: Biodegradable poly-D-L-lactic acid-polyethylene glycol block copolymers as a BMP delivery system for inducing bone. *J Bone and Joint Surgery* 83-A, supplement, 92-98, 2001.
- Yoshimura Y., Nomura S., Kawasaki S., Tsutsumimoto T., Shimizu T. and Takaoka K.: Colocalization of noggin and bone morphogenetic protein-4 during fracture healing. *J. Bone and Mineral Research*, 16: 876-884, 2001.
- Kobayashi S., Eftekhari N. S., Terayama K., Iorio R. and Takaoka K. Primary Charnley total hip arthroplasty :A comparison of American and Japanese cohorts followed for 10-20 years. *J. Arthroplasty* 16: 340-350, 2001.
- Saitoh T., Seki H., Murakami N., Hata Y, Takaoka K.: Tardy ulnar tunnel syndrome 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 interneural agnuglion. *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- α 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., 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.
- Saitoh S., 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：加藤茂明

- Furutani, T., Watanabe, T., Tanimoto, K., Hashimoto, T., Koutoku, H., Kudoh, M., Shimizu, Y., Kato, S., Shikama, H.: Stabilization of androgen receptor protein is induced by agonist, not by antagonists. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 294, 779-784, 2002
- Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y., Nagasawa, H., MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., Kato, S.: Nuclear receptor function requires a TFTC-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, 9, 553-562, 2002.
- Takeyama, K., Ito, S., Yamamoto, A., Tanimoto, H., Furutani, T., Kanuka, H., Miura, M., Tabata, T., Kato, S.: Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in drosophila. *Neuron*, 35, 855-864, 2002 .
- Suzawa, M., Takada, I., Yanagisawa, J., Ohtake, F., Ogawa, S., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Takeuchi, Y., Shibuya, H., Gotoh, Y., Matsumoto, K., Kato, S.: Inhibition of adipogenesis by cytokines with suppression PPAR γ function through

- the TAK1/TAB1-NIK mediated cascade. *Nature Cell Biol.*, 2003(in press).
- Nakamichi, Y., Shukunami, C., Yamada, T., Aihara, K., Kawano, H., Sato, T., Nishizaki, Y., Yamamoto, Y., Shindo, M., Yoshimura, K., Kawaguchi, H., Hiraki, Y., Kato, S.: Chondromodulin-I (ChM-I) is a bone remodeling factor. *Mol. Cell. Biol.*, 2003 (in press).
 - Kato, S.: Androgen receptor structure and function from Knock-out Mouse. *Clin Pediatr Endocrinol*, 11, 1-7, 2002
 - Kato, S., Yoshizawa, T., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.:Molecular Genetics of Vitamin D-Dependent Hereditary Rickets. *Hormone Research*, 57, 73-78, 2002.
 - Kitagawa, H., Yanagisawa, J., Fuse, H., Ogawa, S., Yogiashi, Y., Okuno, A., Nagasawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, T., Kato, S.: Ligand selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation function-1 (AF-1) by a CBP-containing HAT complex. *Mol. Cell. Biol.*, 22, 3698-3706, 2002.
 - Matsui, D., Sakari, M., Sato, T., Murayama, A., Takada, I., Kim, M., Takeyama, K., Kato, S.: Transcriptional regulation of the mouse steroid 5 α -reductase type II gene by progesterone in brain. *Nucleic Acids Res.*,30, 1387-1393, 2002.
 - Sakaue, H., Konishi, M., Ogawa, W., Asaki, T., Mori, T., Yamasaki, M., Takata, M., Ueno, H., Kato, S., Kasuga, M., Itho, N.:Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue. *Genes & Development*, 16, 908-912, 2002.
 - Nawata, H., Goto, K., Morinaga, H., Yanase, T., Yanagisawa, J., Kato, S., Nomura, M., Okabe Taijiro, Takayanagi, R.: Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Sciences*, 9, 057-070, 2002.
 - Shimosawa, T., Shibagaki, Y., Ishibashi, K., Kitamura, K., Kangawa, K., Kato, S., Ando, K., Fujita, T.: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*, 105, 106-111, 2002.
 - Mailloux, A. A., Spencer-Dene, B., Dillion, C., Ndiaye, D., Savona-Baron, C., Itoh, N., Kato, S., Dichson, C., Thierry, J. P., Bellusci, S.: Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo. *Development*, 129, 53-60, 2002.
 - Harada, H., Toyono, T., Toyoshima, K., Yamasaki, M., Itoh, N., Kato, S., Sekine, K., Ohuchi, H.: FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors. *Development*, 129, 1533-1541, 2002.
 - Suzawa, M., Tamura, Y., Fukumoto, S., Miyazono, K., Fujita, T., Kato, S., Takeuchi, Y.: Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: a possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation. *J. Bone Miner. Res.*, 17, 240-248, 2002.
 - Lee, H.-S., Miyauchi, K., Nagata, Y., Fukuda, R., Sasagawa, S., Endoh, H., Kato, S., Horiuchi, H., Takagi, M., Ohta, A.: Employment of the human estrogen receptor β ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters. *J. Biochem.*, 131, 399-405, 2002.
 - Yagishita, N., Yoshizawa, T., Yamamoto, Y., Sekine, K., Uematsu, Y., Murayama, H., Nagai, Y., Krezel, W., Chambon, P., Matsumoto, T., Kato, S.: Aberrant growth plate development in VDR/RXR γ double-null mutant mice. *Endocrinology*, 142, 5332-341, 2001.
 - Yamamoto, Y., Wada, O., Suzawa, M., Yogiashi, Y., Yano, T., Kato, S., Yanagisawa, J.: A tamoxifen responsive estrogen receptor alpha mutant D351Y shows reduced tamoxifen-dependent interaction with corepressor complexes. *J. Biol. Chem.*, 276, 42684-42691, 2001.
 - Yahata, T., Shao, W., Endoh, H., Hur, J., Coser, K. R., Sun, H., Ueda, Y., Kato, S., Isselbacher, K. J., Brown, M., Shioda, T.: Selective coactivation of estrogen-dependent transcription by CITED1 CBP/p300-binding protein. *Genes Dev.*, Oct. 1st, 2001 (in press).
 - Kitanaka, S., Takeyama, K., Murayama, A., Kato, S.: The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocrine J.*, 48, 427-432, 2001.
 - Inui, N., Murayama, A., Sasaki, S., Suda, T., Chida, K., Kato, S., Nakamura, H.: Correlation between 25-hydroxyvitamin

- D3 1 α -hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am. J. Med.*, 110, 687-693, 2001.
- Watanabe, M., Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Takeyama, K., Arao, Y., Suzawa, M., Kobayashi, Y., Ogawa, S., Yano, T., Yoshikawa, H., Masuhiro, Y., Kato, S.: A subfamily of RNA binding DEAD-box proteins acts as an estrogen receptor a coactivator through the N-terminal activation domain (AF-1) with an RNA coactivator, SRA. *EMBO J.*, 20, 1341-1352, 2001.
 - Masuyama, R., Nakaya, Y., Tanaka, S., Tsurukami, H., Nakamura, T., Watanabe, S., Yoshizawa, T., Kato, S., Suzuki, K.: Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology*, 142, 494-497, 2001.
 - Li, M., Indra, A. K., 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*, 407, 633-636, 2000.
 - 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.*, 343, 856-862, 2000.
 - Kodera, 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.*, 275, 33201-33204, 2000.
 - Tajima, T., Kitagawa, H., Yokoya, S., Tachibana, K., Adachi, M., Nakae, J., Suwa, S., Kato, S., Fujieda, K.: A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4690-4694, 2000.
 - Kato, S.: Molecular mechanism of transcriptional control by nuclear vitamin receptors. *British J. Nutrition*, 84 (suppl. 2), 229-233, 2000.
 - Kato, S., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Missense mutations in 25(OH)vitamin D3 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D dependent type I rickets. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, 9 (suppl. 14), 1-5, 2000.
 - 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.*, 277, 643-649, 2000.
 - 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.*, 150, 873-879, 2000.
 - 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 Cells*, 5, 593-601, 2000.
 - Kato, S.: The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J. Biochem.*, 127, 717-722, 2000.
 - 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.*, 275, 15645-15651, 2000.
 - Fuse, H., Kitagawa, H., Kato, S.: Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor AF-1. *Mol. Endocrinol.*, 14, 889-899, 2000.
 - 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*, 141, 1317-1324, 2000.
 - Endre, B., Kato, S., DeLuca, H. F.: Metabolism of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in vitamin D receptor-ablated mice in vivo. *Biochemistry*, 39, 2123-2129, 2000.
 - Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Mori, M., Yanagisawa, J., Kato, S.: p300/CBP Acts as a coactivator of the cone-rod homeobox transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 269, 410-414, 2000.

- Tai, H., Kubota, N., Kato, S.: Involvement of nuclear receptor coactivator SRC-1 in estrogen-dependent cell growth of MCF-7 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 267, 311-316, 2000.
- Hasegawa, Y., Fujii, K., Yamada, M., Igarashi, U., Tachibana, K., Tanaka, T., Onigata, K., Nishi, Y., Kato, S., Hasegawa, T.: Identification of novel human GH-I gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85, 1290-1295, 2000.
- Kitanaka, S., Kato, S.: Vitamin D-dependent rickets type I and type II. In *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*, ed. by M. J. Econs, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 95-109, 2000.
- Kato, S., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Missense mutations in 25(OH) vitamin D3 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D dependent type I rickets. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, 9, 1-5, 2000.
- Sekine, K., Ohuchi, H., Fujiwara, M., Yamasaki, M., Yoshizawa, T., Sato, T., Yagishita, N., Matsui, D., Koga, Y., Itoh, N., Kato, S.: FGF10 is essential for limb and lung formation. *Nature Genetics*, 21, 138-141, 1999.
- Takeyama, K., Masuhiro, Y., Fuse, H., Endoh, H., Murayama, A., Kitanaka, S., Suzawa, M., Yanagisawa, J., Kato, S.: Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. *Mol. Cell. Biol.*, 19, 1049-1055, 1999.
- Endoh, H., Maruyama, K., Masuhiro, Y., Kobayashi, Y., Goto, M., Tai, H., Yanagisawa, J., Metzger, D., Hashimoto, S., Kato, S.: Purification and identification of p68 RNA helicase acting as a transcriptional coactivator specific for the activation function 1 of human estrogen receptor α . *Mol. Cell. Biol.*, 19, 5363-5372, 1999.
- Yanagisawa, J., Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Suzawa, M., Toriyabe, T., Kashiwagi, K., Watanabe, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Kato, S.: Convergence of transforming growth factor- β and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science*, 283, 1317-1321, 1999.
- Yanagi, Y., Suzawa, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Yanagisawa, J., Kato, S.: Positive and negative modulation of vitamin D receptor function by transforming growth factor- β signaling through Smad proteins. *J. Biol. Chem.*, 274, 12971-12974, 1999.
- Kato, S., Sekine, K.: FGF-FGFR signaling in vertebrate organogenesis. *Cell. Mol. Biol.*, 45, 631-638, 1999.
- Kitanaka, S., Murayama, A., Sakaki, T., Inouye, K., Seino, Y., Fukumoto, S., Shima, M., Yukizane, S., Takayanagi, M., Niimi, H., Takeyama, K., Kato, S.: No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene product in pseudovitamin D deficiency rickets, including that with mild clinical manifestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 4111-4117, 1999.
- Sasaki-Iwaoka, H., Maruyama, K., Endoh, H., Komori, T., Kato, S., Kawashima, H.: A trans-acting enhancer modulates estrogen-mediated transcription of reporter genes in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.*, 14, 248-255, 1999.
- Kato, S.: Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 156, 7-12, 1999.
- Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Kadera, Y., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., Kato, S.: Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ in intact animals. *Endocrinology*, 140, 2224-2231, 1999.
- Suzawa, M., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., Kato, S., Ueno, N., Miyazono, K., Matsumoto, T., Fujita, T.: Extracellular matrix-associated bone morphogenetic proteins are essential for differentiation of murine osteoblastic cells in vitro. *Endocrinology*, 140, 2125-2133, 1999.
- Takeda, S., Yoshizawa, T., Nagai, Y., Yamato, H., Fukumoto, S., Sekine, K., Kato, S., Matsumoto, T., Fujita, T.: Stimulation of osteoclast formation by 1, 25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: Studies using VDR knockout mice. *Endocrinology*, 140, 1005-1008, 1999.
- Sawada, N., Sakaki, T., Kitanaka, S., Takeyama, K., Kato, S., Inouye, K.: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase coexpression with adrenodoxin and NADPH-adrenodoxin reductase in *Escherichia coli*. *Eur. J. Biochem.*, 265, 950-956, 1999.

- ・ Sakaki, T., Sawada, N., Takeyama, K., Kato, S., Inouye, K.: Enzymatic properties of mouse 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expressed in Escherichia coli. *Eur. J. Biochem.*, 259, 731-738, 1999.
- ・ Kato, S., Takeyama, K., Kitanaka, S., Murayama, A., Sekine, K., Yoshizawa, T.: In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 69, 247-251, 1999.
- ・ Kato, S.: Function of estrogen receptor (ER) in gene expression. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 29, 321-322, 1999.

分担研究者：松本忠美

- ・ Kabata T, Kubo T, Matsumoto T, Nishino M, Horii T, Tomita K, Katsuda S, Uto N, and Kitajima I. : Apoptotic cell death in steroid-induced osteonecrosis: An experimental study in rabbits. *J. Rheumatology* 27 (9): 2166-2171. 2000
- ・ Kabata T, Matsumoto T, Nishino M, Horii T, Kitajima I, Kubo T, and Tomita K. Histopathological and immunohistochemical study of femoral bone and bone marrow tissue in steroid treated rabbits. *J. Neurol. Orthop. Med. Surg.* 20 (2): 41-46. 2000
- ・ 松本忠美 特発性大腿骨頭壊死症. 中村耕三 (編). リウマチナビゲーター メディカルビュー社, 東京, pp260-261, 2001
- ・ 松本忠美、二見智子、西野 暢、堀井健志、加畑多文、柳下信一 : ステロイド投与家兎モデルにおける末梢血液循環改善剤の効果に関する研究. 平成12年度研究報告書 : 64-68, 2001
- ・ 松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子 : 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. 平成12年度研究報告書 : 61-63, 2001
- ・ 松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子 : 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. 平成12年度研究報告書 : 58-60, 2001
- ・ 松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子 : 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. 平成12年度研究報告書 : 55-57, 2001
- ・ 兼氏 歩、松本 忠美 : 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. *Orthopaedics* 14 : 47-53, 2001
- ・ 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*, 43 : 417-418, 2000
- ・ 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 (特集)* 19 : 605-612, 2000
- ・ 加畑多文、松本忠美、西野 暢、堀井健志、柳下信一、二見智子 : ステロイド投与家兎における骨病変の病理組織学的検討 (第3報) ステロイド継続投与による影響. 平成11年度研究報告書 : 19 ミ 23, 2000
- ・ 加畑多文 : ステロイド性骨壊死モデルの作成とその病理組織学的検討. *十全医学会雑誌* 109 : 262-278, 2000
- ・ 松本忠美、兼氏 歩、西野 暢、二ノ宮節夫、高岡邦夫、糸満盛憲、松野丈夫、渥美 敬、樋口富士男、久保俊一、佛淵孝夫、大園健二、廣田良夫 : 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. 多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* 35 : 175-179, 1999
- ・ 松本忠美 : ステロイド投与家兎における大腿骨頭内血液循環. 骨頭血流量と骨内圧からみて. *別冊整形外科* 35 : 65-68, 1999
- ・ 松本忠美、西野 暢 : 股関節関節炎、関節症の診断と治療 : *Orthopaedics* 12 : 24-31, 1999

分担研究者：中島滋郎

- ・ K. Nishimura, M. Shima, N. Tsugawa, S. Matsumoto, H. Hirai, Y. Santo, S. Nakajima, M. Iwata, T. Takagi, H. Kanda, T. Kanzaki, T. Okano, K. Ozono : Long Term Hospitalization during Pregnancy is a Risk Factor for Vitamin D Deficiency of Neonates. *J Bone Mineral Metab*, in press

- ・ P.W. Jurutka, P.N. MacDonald, S. Nakajima, J.-C. Hsieh, P.D. Thompson, G.K. Whitfield, M.A. Galligan, C.A. Haussler, M.R. Haussler : Isolation of baculovirus-expressed human vitamin D receptor: DNA responsive element interactions and phosphorylation of the purified receptor. *J Cell Biochem* 85: 435-457, 2002
- ・ T. Kubota, H. Hirai, N. Shimizu, A. Sawada, H. Kondou, S. Nakajima, T. Harada, M. Shima: Development of hyperthyroidism in a patient with idiopathic nephritic syndrome. *Pediatric Nephrology* 17: 367-369, 2002
- ・ N. Shimizu, M. Shima, H. Hirai, S. Nakajima, K. Nishimura, K. Yamaoka, S. Okada : Shift of Serum Osteocalcin Components between Cord Blood and Blood at Day 5 of Life. *Pediatr Res* 52: 656-659, 2002
- ・ H. Hirai, S. Nakajima, A. Miyauchi, K. Nishimura, N. Shimizu, M. Shima, T. Michigami, K. Ozono, S. Okada : A novel activating mutation (C129S) in the calcium-sensing receptor gene in a Japanese family with autosomal dominant hypocalcemia. *Journal of Human Genetics* 46: 41-44, 2001
- ・ A. Honda, M. Shima, H. Hirai, N. Shimizu, K. Nakamura, S. Nakajima, T. Nagai, T. Yamamoto, S. Okada: A patient with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome who developed hyperkalemia in the recovery period. *Clinical and Experimental Nephrology* 5: 44-46, 2001
- ・ 中島滋郎：薬物療法と骨代謝異常 小児内科 33: 233-237, 2001
- ・ 中島滋郎：Fanconi症候群 腎と透析 50: 853-856, 2001
- ・ 島 雅昭、西村久美、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、岡田伸太郎、安井夏生：生直後に発症したCaffey病の臨床経過 第18回小児代謝性骨疾患研究会報告書 7-10, 2001
- ・ 島 雅昭、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、西村久美、小林めぐみ、田川哲三、田中能久、安部治郎、岡田伸太郎：低カルシウム血症を主所見とした乳児早期のビタミンD欠乏症 -母親のビタミンD欠乏の関与- 日本小児科学会雑誌 105: 964-869, 2001
- ・ 中島滋郎、田村京子、平井治彦、山藤陽子、島 雅昭：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 ホルモンと臨床 49 (増刊号) : 87-89, 2001
- ・ M. Akagi, K. Inui, S. Nakajima, M. Shima, T. Nishigaki, T. Muramatsu, C. Kokubu, H. Tsukamoto, N. Sakai, S. Okada: Mutation analysis of two Japanese patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Journal of Human Genetics* 45: 60-62, 2000
- ・ A. Honda, M. Shima, S. Onoe, M. Hanada, T. Nagai, S. Nakajima, S. Okada: Botryoid Wilms tumor: case report and review of literature. *Pediatric Nephrology* 14: 59-61, 2000
- ・ S. Nakajima, M. Yamagata, N. Sakai, K. Ozono: Effect of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and protein kinase A on ligand-dependent transactivation via the vitamin D receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology* 159: 45-51, 2000
- ・ M. Shima, A. Tanae, K. Miki, N. Katsumata, S. Matsumoto, S. Nakajima, T. Harada, T. Shinagawa, T. Tanaka, S. Okada: Mechanism for the development of ovarian cysts in patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* 142: 274-279, 2000
- ・ S. Matsumoto, S. Nakajima, K. Nakamura, Y. Etani, H. Hirai, N. Shimizu, H. Yokoyama, Y. Kobayashi, H. Tajiri, M. Shima, S. Okada: Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Pediatric Nephrology* 15: 271-273, 2000
- ・ 平井治彦、中島滋郎、島 雅昭、山岡完次：小児慢性腎不全患者における成長障害と骨病変 小児PD研究会雑誌 13: 43-46, 2000
- ・ 宮脇久子、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、島 雅昭、岡田伸太郎、神尾範子、田中能久、阿部治郎、吉岡昭、田川哲三：乳児期にビタミンD欠乏によりテタニーをきたした 3 例 第17回小児代謝性骨疾患研究会報告書 31-32, 2000
- ・ 沢田 敦、下野卓爾、平井治彦、志水信彦、虫明聡太郎、中島滋郎、島 雅昭、田尻 仁、岡田伸太郎：ACTH-ADH放出症候群を疑われ超音波検査で水腎症を認めた反復性腹痛の3例 日本小児栄養消化器学会雑誌 14: 21-24, 2000
- ・ K. Miki, T. Harada, Y. Ozaki, S. Nakajima, H. Tajiri, Y. Iwatani, H. Tamaki, N. Amino, N. Mitsuda, Y. Murata, S. Nishino, S. Okada: Long-term outcome in physical growth, intellectual development and thyroid function of five patients