

- Hosoi T, et al. Association of natural tooth loss with genetic variation at the human matrix Gla protein locus in elderly women J Hum Genet 48 · 288-92, 2003
9. Omasu F, Ezura Y, Kajita M, Hosoi T, et al. Association of genetic variation of the RIL gene, encoding a PDZ-LIM domain protein and localized in 5q31.1 with low bone mineral density adult Japanese women J Hum Genet 48 · 342-345, 2003
10. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus Geriatrics and Gerontology Int 3 · 86-92, 2003
11. Hoshino S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S Association of tumor necrosis factor receptor 1 gene polymorphism with bone mineral density Geriatrics and Gerontology Int 3 · 101-105, 2003
12. Hirano H, Ezura Y, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Emi M. Association of natural tooth loss with genetic variation at the SRC locus in elderly women in Japan Geriatrics and Gerontology Int 3 · 101-105, 2003
13. Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M 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 18 · 1642-1649, 2003
14. 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 (-1542/-525C) in the tumor necrosis factor receptor associated factor-interacting protein gene with low bone mineral density in Japanese women Bone 33 · 237-241, 2003
15. 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
16. Song QH, Kobayashi T, Hosoi T, Cyong JC Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment Am J Chin Med 31:739-749, 2003
17. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S Association of a single nucleotide polymorphism in low-density

- lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density J Bone and Mineral Metabolism (in press)
18. Fujita M, Urano T, Shiraki M, Momoeda M, Tsutsumi O, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S Association of a single nucleotide polymorphism in the secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) gene with bone mineral density Geriatrics and Gerontology international (in press)
19. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S Lewy body-related γ -synucleinopathy in aging (in press)
- 科の立場からー 今月の治療 11・3-21, 2003
7. 細井孝之 骨粗鬆症の治療ー最近の動向ー 今月の治療 11・59-63, 2003
8. 細井孝之 骨粗鬆症治療最新の話題 東京都病院薬剤師会雑誌 52・183-188, 2003
9. 細井孝之 骨粗鬆症 Medicina vol.40, no.10, p1687-1689, 200
10. 細井孝之 骨粗鬆症の薬物療法 レジデントノート vol.5, no.9, 73-76, 2003

③ 総説

1. 細井孝之 骨粗鬆症とLRP5の臨床 Molecular Medicine 40・658-663, 2003
2. 細井孝之 骨粗鬆症と遺伝子多型性 Pharma Medica 21・29-34, 2003
3. 細井孝之 骨粗鬆症と遺伝子多型性 Pharama Medica 21・664-667, 2003
4. 細井孝之 運動器科学の基礎と臨床ー新しい臨床医学ー運動器科学の構築に向けて 骨粗鬆症 カレントセラピー 21・53-56, 2003
5. 細井孝之 EBM概論・骨粗鬆症との関連から 骨粗鬆症治療 2・664-667, 2003
6. 細井孝之, 岡野浩哉, 滝澤 博 骨粗鬆症の治療ー内科、整形外科、産婦人

厚生労働省長寿科学総合研究事業
(骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究)
分担研究報告書
統計手法の基礎的検討

分担研究者 大橋靖雄 東京大学医学系研究科教授

研究要旨：遺伝子情報を利用した統計解析の基礎的検討を行った。ここでは候補となる変数（遺伝子）の数が非常に多いという問題が存在する。骨折発生予後予測モデルを、クロス・バリデーション法により構築する際の適切な説明変数の選択・縮約方法を検討し、一般によく用いられる単変量解析と自動変数選択では不安定な予測モデルを導く可能性があることを確認した。一方、クラスター分析による方法では安定したモデルを導けるものの、その方法の性質上、予後因子としての遺伝子の同定を行うのが難しい。さらなる検討が必要だと思われる。

A. 研究目的

骨折あるいは薬物の治療効果に関する個人間差は非常に大きく、既知の臨床因子のみで予後を正確に予測することには限界がある。昨今の遺伝子測定技術の進歩により、ゲノムワイドな遺伝子発現解析により絞り込まれた多くの関連遺伝子を用いた予後予測の検討が盛んに行われている。しかしながら、遺伝子を用いた予後予測モデル構築の際には、これまでの臨床因子による予測モデル構築の場合と異なり、候補となる変数（遺伝子）の数が非常に多いという問題が存在する。本研究の目的は、遺伝子発現データを用いた予後予測モデルを、クロス・バリデーション法により構築する際の適切な説明変数の選択・縮約方法を検討することである。

B. 研究方法

すでに遺伝子解析を行っている骨折データ

は十分に存在しないので、イベントデータの対象として、肝臓癌再発のデータを用いた。1998年9月から2002年1月の間にA大病院消化器外科で肝細胞癌切除手術を行った患者の内、StageIV-B以外かつ根治度C以外の肝細胞癌患者47人を対象とした。候補遺伝子の数は113個で、そのデータは腫瘍部位での遺伝子発現量であり、発現量は定量的RT-PCR法（TaqMan PCR法）により測定されたものである。

イベント発生予後予測の標準手法であるCox回帰によって再発予測モデルを構築する。予測モデル構築の際には、one-leave-outクロス・バリデーション法を用いた。説明変数の選択・縮約方法としては、一般的によく用いられる単変量解析と自動変数選択の2つの手法に加えて、候補遺伝子を事前にいくつかのクラスターに分類し、そのクラスターの代替変数（第1主成分）を新しい説明変数としてモデルに取りこむ方法を新た

に考えた。予測モデルの当てはまりの良さは、デビアンズ残差プロットと一般化 R^2 値により評価した。また、予測モデル（モデルに含まれる説明変数）が既知のもとで、3つの手法がどのような挙動を示すかを擬似データを発生させて比較・検討した。

C. 研究結果

47人の対象者全例を用いたCox回帰の結果、各説明変数に対するハザード比の95%信頼区間は、最もその幅が広がった変数で、単変量解析では(0.36, 2.19)、自動変数選択では(4.91, 98.34)、クラスター分析による変数縮約法では(0.41, 1.17)となり、自動変数選択によって構築されるモデルが不安定であることが示唆された。クラスター分析による方法において、7個のクラスター間相関係数の値は、最小で-0.38、最大で0.75であった。また、各クラスターにおける第1主成分の寄与率は、最小で0.48、最大で0.88であった。

クロス・バリデーションの各過程において、単変量解析と自動変数選択ではともに、選択される予測モデルが毎回異なり、単変量解析では選択される遺伝子の数が多くなる傾向を示した。モデルの当てはまりの良さの指標であるデビアンズ残差プロットを図1（自動変数選択）、図2（クラスター分析による方法）に示す（単変量解析のデビアンズ残差プロットは図1と同様であった）。デビアンズ残差の絶対値の分布（平均値、メディアン、最大値）は、単変量解析で(3.8, 1.4, 100)、自動変数選択で

(9.4×10^{12} , 1.2, 4.3×10^{14})、クラスター分析による方法で(0.9, 0.7, 2.9)であった。単変量解析と自動変数選択では、予測が大きく外れている対象者が存在したのに対して、クラスター分析による方法では、大きく予測が外れている対象者は存在しなかった。擬似データによる検討においても同様の傾向が確認された。一般化 R^2 値では、単変量解析（平均 0.47）、クラスター分析による方法（平均 0.27）、自動変数選択（平均 0.18）の順にモデルの予測力が大きいという結果になった。

D. 考察

単変量解析、自動変数選択は、実行が容易であり、一般的によく用いられる解析方法であるが、不安定な予測モデルを導いている可能性が示唆された。一方、クラスター分析による変数の縮約方法では、比較的安定した予測モデルを構築できることがわかった。擬似データの解析からも、同様の傾向が確認できた。しかしながら、クラスター分析による方法では、イベント発生に寄与する遺伝子を同定できず、モデルを臨床の場で適用する場合に、113個の遺伝子すべてを測定しなければならないという問題が生じる。また、全対象者を用いた解析の結果、クラスターの境界が明確でないこと、予後への影響の小さなクラスターの存在が示唆され、今後クラスター分析の手法に改善を加えることが課題である。一般化 R^2 値による3つの手法の検討では、単変量解析が最も大きな値を示した。しかしながら、

一般化 R^2 値は取り込まれた変数の数に依存した指標でモデルに多くの変数が取り込まれるほど高い値を示す。単変量解析では平均的に最も多くの変数が選択されたことがその理由と考えられる。

今回用いた Allen のクロス・バリデーション法は、もともと事前いくつか用意された候補モデルから最終モデルを選択するために提案された。本研究では、その方法を説明変数選択の安定性に関する問題へ応用した。そのような試みは初めてである。しかしながら、本研究の目的は変数選択手法の比較であったので、最終的な予測モデルの決定までには至らなかった。解析結果の臨床応用を考えると、最終的な予測モデルをひとつに決定する必要がある。クロス・バリデーションによって得られた複数の変数をもつ異なるモデルから最終的なモデルを選ぶにはどうすればよいかは今後の課題である。

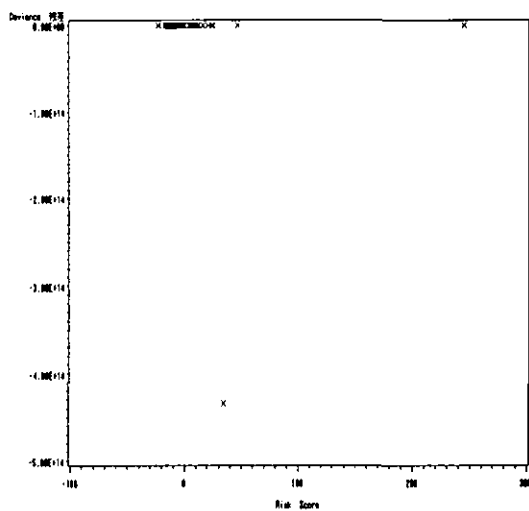


図1 デビアンズ残差プロット(自動変数選択)

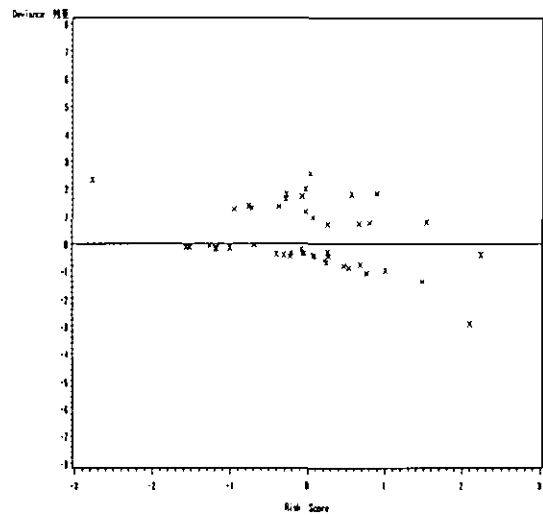


図2 デビアンズ残差プロット(クラスター分析)

E. 研究発表

1. 大橋靖雄：臨床統計学・臨床試験を中心として。数理科学 2004；3(489)：60-67.
2. 大橋靖雄：「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」。薬剤疫学 2003；8(1)：45-50.
3. 黒田龍彦、丹澤和雅、木内貴弘、大橋靖雄、他：医師主導研究における多施設臨床データ収集方法の開発。-A-TOP研究会の事例より- 医療情報学 2003；23(4)：325-331.
4. Kawado M. Hinotsu S. Matsuyama Y. Ohashi Y. et al: A Comparison of Error Detection Rates Between the Reading Aloud Method and the Double Date Entry Method. Controlled Clinical Trials 2003;24:560-569.

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
分担研究報告書

第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績
—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移—

坂田清美 和歌山県立医科大学公衆衛生学助教授

研究要旨 (1) 2002年の大腿骨頸部骨折の発生率を全国調査により推定した結果、1年間の新発生患者数は約11万7900人であった。(2)新発生患者数は、女性が男性の約3.7倍であった。

(3) 発生率は、40代までは男性の方が高い傾向にあり、60歳以降は女性が男性の2倍以上であった。(4) 新規患者数は1987年度に比べ、1992年度1.4倍、1997年度1.7倍、今回は2.2倍まで増加した。15年間で男は1.9倍の増加に対し、女では2.3倍増加し、総数で女性が男性の約3.7倍となり、格差は拡大した。年齢別発生率を前2回に比べると、男では90歳以上で、女では80歳以上でさらに発生率が高くなっていた。(5) 地域別にみると、四国、九州、近畿地方で高く、東北、北海道、関東地方で低かった。

A. 研究目的

大腿骨頸部骨折は、脳卒中とともにわが国の寝たきりの主要な原因であり、高齢者の quality of life を著しく阻害する。急速に高齢化が進行しているわが国では、予防対策が急務となっている。骨折予防対策を確立するためには、まず実態を把握することが必要である。

わが国では、旧厚生省シルバーサイエンス研究老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班(班長:折茂 肇)が1987年、初めて本疾患に関する全国規模の調査を行った^{1, 2)}。当時、全国の200床以上の整形外科

を標榜する全病院について調査を行い、さらに愛知、鳥取、和歌山の3県については病院の悉皆調査を行うことによって、200床以上の病院への受診率を50%と予測し、全国の年間発生数を53,000人と推計した。

5年後の1992年には、厚生省骨粗鬆症の予防に関する総合研究班(班長:折茂 肇)が再度全国調査を行った^{3, 4)}。第2回目の調査方法は、初回調査にさらに改良を加えた。すなわち、全国の医療施設をベッド数により層化し、Neymanの最適割付法により、各層からの抽出率を計算して対象施設を選定した。さらに200床以上の病院に関しては、初回の調

査と同様全病院を対象として調査を行った。その結果、各層における対象施設数に対する回答施設数の比を報告患者数の合計に乗じて年間発生数を 76,600 人と推計した。また、第 2 回目の調査では第 1 回目の調査方法の精度についても評価し、初回調査方法はほぼ妥当な結果が得られていることも証明した。

さらに 5 年後の 1997 年には、厚生省長寿科学総合研究事業骨粗鬆症予防のための危険因子に関する研究班（班長：折茂 肇）では、第 2 回調査と全く同様の方法を用いて、再々度全国調査を行った^{5・6)}。その結果、年間発生数は 92,400 人と推計され、10 年前よりも 39,400 人、5 年前よりも 15,800 人増加していた。

今回、第 4 回目の大腿骨頸部骨折の全国調査を実施した。第 4 回調査では、ブロック別の標準化発生比の精度をさらに高めるため、病院については全数調査を実施し、これまでの調査と比較できるよう Neyman の最適割付法による全国調査用の抽出を合わせて行った。

B. 研究方法

今回の調査は全国の患者数推計については、第 2 回、第 3 回の調査に準拠して、全国の病院および有床診療所を病床数の規模により層化した。但し、20 床以上 50 床未満についてはこれまで 3 区分にしていたが、病床数が少ないことから 1 区分にまとめ、全体で 13 層と

した。200 床以上の病院については全病院を対象とし、200 床未満の病院および有床診療所については標準誤差が最も小さくなる Neyman の最適割付法により抽出率を決定し、対象施設を選定した。ブロック別推計には、病院については全病院を対象とし、有床診療所については全国の抽出率を用いた。全国およびブロック別の両方の推計を行うことにより、これまでの推計との比較を可能にしながら、より精度の高いブロック別の推計を可能にした。

調査項目は、2002 年 1 月 1 日より 12 月 31 日までの各施設における大腿骨頸部骨折の新規患者の総数、性別、年齢および居住地（県内、県外）である。調査は郵送法により行った。新発生患者数の推計は各層における対象施設数に対する回答施設数の比を報告患者数の合計に乗じたものの総和を新発生患者数とした。発生率の地域差は、地域を国民栄養調査の分類に従い、全国を 12 のブロックに分け、標準化発生比を算出した。

標準化発生比の算出は新発生患者数の推計値から性・年齢階級別発生率を算出し、ブロック別の性・年齢階級別人口との積で期待発生数を求め、推計値との比から標準化発生比を算出した。ブロック別の年齢階級別人口は、2000 年の国勢調査人口を用いた。

C. 結果と考察

全国で整形外科を標榜する 9,422 施設のう

ち、対象として全国推計用に抽出されたのは、4,500施設、ブロック別推計に抽出されたのは5,919施設であった。最終的に3,723施設より回答があり、回収率は62.9%であった。

1987年の推計では、抽出方法の限界から、95%信頼区間を計算することができなかったが、3県の全数調査から200床以上の病院受診率を50%と仮定して全国推計を行い、年間発生数は53,200人(男13,500人、女39,700人)と推定された。1992年以降は95%信頼区間の計算も可能となった。1992年には総数76,600人(男18,700人、女57,900人)、1997年には92,400人、2002年には117,900人と推計された。男では、1997年には5年前に比べ2,100人増え20,800人、2002年にはさらに4,500人増え25,300人と推計された。女では1997年には5年前に比べ13,700人増え71,600人、2002年にはさらに21,000人増え92,600人と推計された。男女とも増加率が上昇しており、増加傾向に歯止めが掛かかっていない結果となった。

これを性・年齢別にみると、年間発生率(対1万人)は、40歳未満0.21(男0.30、女0.12)、40代0.71(男0.84、女0.58)、50代2.11(男1.82、女2.41)、60代7.27(男5.26、女9.11)、70代30.99(男17.49、女41.07)、80代123.37(男58.61、女156.10)、90歳以上271.70(男141.39、女315.52)となった。前2回に比べ、男では90歳以上で、女では80歳以上で高く

なっていた。

地域差を標準化発生比で見ると、全国平均よりも10%以上高かった地域は、男では四国、南九州、北九州で、女では北九州、南九州、近畿、四国であった。

本調査は、5年ごとに基本的に同じ方法論を用いてわが国の大腿骨頸部骨折の発生頻度を推計しており、疾病予防戦略を立てる上できわめて貴重な資料といえる。今回は、第4回目の調査として、第2回、第3回調査と同様にNeymanの最適割付法を用いて精度の高い推定を行った。また、ブロック別の推計用として、これまでよりもさらに精度を上げるために、病院については全数調査を実施した。これにより、これまでの調査と比較可能性を保ちながら、ブロック別の推計においてもこれまでよりもさらに精度を上げることが可能となった。その結果、40代までは男性の方が高い傾向にあり、60歳以降は女性が男性の2倍以上高率に発生する傾向はこれまでの結果と同様であった。しかし、患者数では初回に比べ、第2回1.4倍、第3回1.7倍、今回は2.2倍まで増加した。性別にみると、15年間で男は1.9倍の増加に対し、女では2.3倍増加し、総数で女性が男性の約3.7倍となり、格差は拡大した。

発生率をみると、男では90歳以上、女では80歳以上の高齢者で増加しており、患者総数の増加には、人口の高齢化の影響と共に80歳

以上の高齢者の発生率自体の上昇が関与していることがわかった。

80歳よりも若い世代においては、今回もこれまでとほぼ同じ発生率となっており、骨粗鬆症検診の普及や転倒予防の啓蒙、環境改善がこの世代の増加防止に寄与しているものと考えられる。しかしながら、80歳以上で前回よりもさらに上昇傾向がみられたことには注目する必要がある。80歳以上の高齢者に対しては、消極的な転倒予防や環境改善だけでなく、積極的な筋力の増強、家庭でできる運動の普及などこれまでよりももっと積極的な予防介入方策を導入する必要があると考える。

地域差でみると、ブロックの推計精度を上げても、これまで調査と同様に西高東低の傾向がみられた。男女とも北海道、東北、関東の骨折数が少なく、四国、九州、近畿の骨折数が多い。各地域に特有な食生活やライフスタイルが関与しているものと考えられる。今後、栄養調査等のデータをさらに検討することにより要因の解明をすすめる予定である。

[謝辞] 今回の調査にあたって、ご多忙中にもかかわらず多大のご協力をいただいた全国の医療機関の先生方に深く感謝の意を表す。また、本研究の一部は骨粗鬆症財団研究助成金を受けて実施致した（共同研究者：福島靖正(熊本市)、橋本勉(和歌山県赤十字血液センター)、吉村典子(和歌山県立医科大学)）。

[文 献]

- 1) 折茂肇, 他: 日本醫事新報 No. 3420:43-45, 1989.
- 2) Orimo, H., et al.: J. Bone Miner. Metab. 9(Suppl): 15-19, 1991.
- 3) 折茂肇, 他: 日本醫事新報 No. 3707:27-30, 1995.
- 4) Orimo, H., et al.: J. Bone Miner. Metab. 15:100-106, 1997.
- 5) 折茂肇, 他: 日本醫事新報 No. 3916:46-49, 1999.
- 6) Orimo, H., et al.: J. Bone Miner. Metab. 18:126-131, 2000.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

原著論文

1. Iwasaki H, Emi M, Ezura Y, Hosoi T, et al. Association of a Trp16Ser variation in the gonadotropin releasing hormone signal peptide with bone mineral density, revealed by SNP-dependent PCR typing. *Bone* 32 · 185-90, 2003
2. Kazama H, Usui S, Okazaki M, Hosoi T, et al. Effects of bezafibrate and pravastatin on remnant-like lipoprotein particles and lipoprotein subclasses in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 59 · 181-9, 2003
3. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients *Geriatrics and Gerontology International* 3 · 15-23, 2003
4. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Hosoi T et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology* 42 · 120-127, 2003
5. Hosoi T, Yoda T, Yamaguchi M et al. Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 21 · 120-2, 2003
6. Feng D, Ishibashi H, Yamamoto S, Hosoi T, et al. Association between bone loss and promoter polymorphism in the IL-6 gene in elderly Japanese women with hip fracture *J Bone Miner Metab.* 21 · 225-228, 2003
7. Ishida R, Emi M, Ezura Y, Hosoi T, et al. 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* 18 · 419-23, 2003
8. Hirano H, Ezura Y, Ishiyama N, Hosoi T, et al. Association of natural tooth loss with genetic variation at the human matrix Gla protein locus in elderly women *J Hum Genet* 48 · 288-92, 2003
9. Omasu F, Ezura Y, Kajita M, Hosoi T, et al. Association of genetic variation of the RIL gene, encoding a PDZ-LIM domain protein and localized in 5q31.1 with low bone mineral density adult Japanese women *J Hum Genet* 48 · 342-345, 2003
10. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus *Geriatrics and Gerontology Int* 3 · 86-92, 2003
11. Hoshino S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S Association of tumor necrosis factor receptor 1 gene polymorphism with bone mineral density *Geriatrics and Gerontology Int* 3 · 101-105, 2003
12. Hirano H, Ezura Y, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Emi M. Association of natural tooth loss with genetic variation at the SRC locus in elderly women in Japan *Geriatrics and Gerontology Int* 3 ·

- 101-105, 2003
13. Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M 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* 18 · 1642-1649, 2003
 14. 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 (-1542/-525C) in the tumor necrosis factor receptor associated factor-interacting protein gene with low bone mineral density in Japanese women *Bone* 33 · 237-241, 2003
 15. 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
 16. Song QH, Kobayashi T, Hosoi T, Cyong JC Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment *Am J Chin Med* 31:739-749, 2003
 17. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S Association of a single nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density *J Bone and Mineral Metabolism* (in press)
 18. Fujita M, Urano T, Shiraki M, Momoeda M, Tsutsumi O, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S Association of a single nucleotide polymorphism in the secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) gene with bone mineral density *Geriatrics and Gerontology international* (in press)
 19. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S Lewy-body-related synucleinopathy in aging (in press)
 20. Kawado M, Hinotsu S, Matsuyama Y, Ohashi Y, et al: A Comparison of Error Detection Rates Between the Reading Aloud Method and the Double Date Entry Method. *Controlled Clinical Trials* 2003;24:560-569.
 21. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J. Bone Miner. Metab.* (in press)
 22. Takahashi S, Urano T, Tsuchiya F, Fujimura T, Kitamura T, Ouchi Y, Muramatsu M, Inoue S. EBAG9/RCAS1 expression and its prognostic significance in prostatic cancer. *Int. J. Cancer* 2003; 106: 310-315.
 23. Horie K, Urano T, Ikeda K, Inoue S. Estrogen-responsive RING finger protein controls breast cancer growth. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 85: 101-104.
 24. Aoki T, Inoue S, Imamura H, Fukushima J, Takahashi S, Urano T, Hasegawa K, Ogushi T, Ouchi Y, Makuuchi M. EBAG9/RCAS1 expression in hepatocellular carcinoma: Correlation with tumour

dedifferentiation and proliferation. Eur. J. Cancer 2003; 39: 1552-1561.

25. Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y, Ikeda Y, Kondo T, Hibi T, Suzuki Y, Ikeda K, Taniguchi N: γ -Glutamyltraspeptidase stimulates receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor. J Biol Chem 279: 5752-5756, 2004

総説

- 1.大橋靖雄：「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」。薬剤疫学 2003 ; 8(1) : 45-50.
- 2.黒田龍彦、丹澤和雅、木内貴弘、大橋靖雄、
他：医師主導研究における多施設臨床データ収集方法の開発。-A-TOP研究会の事例より-医療情報学 2003 ; 23(4) : 325-331
- 3.細井孝之 骨粗鬆症とLRP5の臨床 Molecular Medicine 40・658-663, 2003
- 4.細井孝之 骨粗鬆症と遺伝子多型性 Pharma Medica 21・29-34, 2003
- 5.細井孝之 運動器科学の基礎と臨床 新しい臨床医学-運動器科学の構築に向けて
骨粗鬆症 カレントセラピー 21・53-56, 2003
- 6.細井孝之 EBM概論-骨粗鬆症との関連から- 骨粗鬆症治療 2・664-667
2003

学会発表

1. Masako Ito, Jun Kono, Akifumi Nihida, et al. In vivo using multi-detector row CT analysis of trabecular microstructure. Fourth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis 2003, 11,14 Nice, FRANCE
2. 伊東昌子。シンポジウム「骨粗鬆症」“骨梁構造、皮質骨、骨ミネラルと骨力学特性” 第30回日本臨床バイオメカニクス学会 2003. 11. 27 宇部
3. Urano T, Fujita M, Hoshino S, Shiraki M, Ezura Y, Hosoi T, Emi M, Ouchi Y, Inoue S: Association of Single Nucleotide Polymorphisms in *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5* Gene with Bone Mineral Density (2003. 11. 24-28)_The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology (Tokyo, Japan)
4. 浦野友彦、星野真二郎、白木正孝、江面陽一、江見充、細井孝之、大内尉義、井上聡：骨粗鬆症におけるLRP5遺伝子の関与(2003. 6. 18-20) 第45回日本老年医学会(名古屋)
5. 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 (2003. 6. 3-7) 1st Joint Meeting of International bone and mineral society (IBMS) and the Japanese society for bone and mineral Research (JSBMR) 2003 (Osaka, Japan)
6. 藤田雅代、浦野友彦、堀江公仁子、池田和博、津久井通、大内尉義、井上聡：骨芽細胞におけ

るエストロゲンの分子標的の探索と機能解析 (2003. 6. 18-20) 第 26 回日本分子生物学会年会 (神戸)

7. Niida S, Kondo T, Ishizuka Y. and Ikeda K.: γ -Glutamyl transpeptidase as a novel bone resorbing factor 第 1 回国際骨代謝学会 - 日本骨代謝学会合同会議 6 月 6 日、大阪
8. 池田恭治: 骨粗鬆症の病態と治療、第 23 回日本老年学会総会、6 月 19 日、名古屋
9. Takasu H, Okazaki M, Sugita A, Uchiyama Y, Makishima F, Kubodera N, Ogata E, Ikeda K: c-Fos protein as a target of vitamin D receptor-mediated suppression of osteoclast development and bone resorption. 12th Workshop on Vitamin D, July 6-10, Maastricht, The Netherlands
10. Ikeda K: Bone resorption as a target of osteoporosis therapy. UK-Japan Conference: Horizons in Ageing and Health- New targets for therapies. July 14-16, New Castle, UK
11. Niida S, Kondo T, Hibi T. and Ikeda K.: Gamma-glutamyl transpeptidase as a novel bone resorbing factor 第 25 回米国骨代謝学会 9 月 21 日、ミネアポリス、ミネソタ州, USA.