

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

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15年度研究報告書

平成 16 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 一定点モニタリング 1
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
- 2) 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 - A Pilot Case-Control Study - 5
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

B) 病態解析

研究グループリーダー： 松本 俊夫

- 1) 走査型電子顕微鏡を用いた大腿骨骨髓内血管内皮細胞の観察 9
金沢医科大学整形外科
松本忠美、福井清数、兼氏 歩、市堰 徹、杉森端三、二見智子
金沢医科大学解剖学Ⅱ
篠原治道
- 2) ステロイド治療と血清可溶性プロテインC受容体の関連 12
佐賀大学内科
長澤浩平、小荒田秀一
佐賀大学病態予防医学
常吉直子、福留健司
- 3) 糖質コルチコイドによる特発性大腿骨頭壊死症発症機構に関する研究 16
産業医科大学医学部第一内科学講座
田中良哉、岡田洋右
- 4) ステロイド性骨壊死モデルにおける酸化ストレス、血管透過性亢進の関与
およびグルタチオンによる骨壊死抑制効果 19
金沢医科大学整形外科
市堰 徹、西野 暢、兼氏 歩、杉森端三、松本忠美
金沢医科大学病理Ⅱ
勝田省吾
金沢大学整形外科
加畑多文
- 5) 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- 22
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座構造病態整形外科学
進藤裕幸

長崎大学医学部・歯学部附属病院整形外科

熊谷謙治、鈴木暢彦、尾崎 誠、村田雅和、宮田倫明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座神経感覚薬理学

丹羽正美

- 6) 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：
骨壊死予防の可能性の検討 27
信州大学医学部整形外科
堀内博志、小林千益
信州大学医学部第一生理
水野理介、大橋俊夫
- 7) グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害に対する治療法の検討 30
徳島大学大学院医学研究科生体情報内科学
赤池雅史、粟飯原賢一、東 博之、松本俊夫
- 8) ステロイド誘発の特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生素因についての研究
一家兎でのCYP3A6酵素活性とステロイド誘発骨壊死発生との相関 34
大阪市立大学整形外科
政田俊明、金城養典、大橋弘嗣、高岡邦夫
- 9) 特発性大腿骨頭壊死症の発生要因大腿骨頭壊死症の発生とCYP3A4 activityの相関に関する研究 38
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
- 10) ステロイド性骨壊死モデルにおけるチアゾリジン誘導体の及ぼす影響 41
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
- 11) ステロイド性骨壊死モデルにおける骨壊死発生risk factorの解析 43
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
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
近藤亨子、廣田良夫
- 12) 大腿骨頭壊死モデル作製の試み培養骨細胞におけるsteroid投与の影響に関する検討 45
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
- 13) 大腿骨頭壊死症発生における骨髄内脂肪細胞の関与に関する研究 48
佐賀大学整形外科
佛淵孝夫
- 14) 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 52
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
- 15) ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因について 55
九州大学整形外科
山本卓明、本村悟朗、宮西圭太、神宮司誠也、岩本幸英

C) 治療指針・予防

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、軟骨下不全骨折と鑑別を要した大腿骨頭圧潰を呈した1例 | 59 |
| 国立病院大阪医療センター整形外科 | |
| 大園健二、有光小百合、坂井孝司、李 勝博 | |
| 2) 特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋軟骨変性 | 61 |
| 国立病院大阪医療センター整形外科 | |
| 大園健二、坂井孝司、李 勝博、森本大樹 | |
| 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 | |
| 吉川秀樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣 | |
| 3) Stage I特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討 | 63 |
| 昭和大学藤が丘病院整形外科 | |
| 渥美 敬、朝倉靖博、平沼泰成、柁原俊久、武村 康、玉置 聡、鈴木 淳 | |
| 4) 3D-MR volume registrationによる大腿骨頭壊死症の経時的評価 | 66 |
| 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 | |
| 高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹 | |
| 5) Stage I特発性大腿骨頭壊死症の壊死体積について | 68 |
| 昭和大学藤が丘病院整形外科 | |
| 渥美 敬、朝倉靖博、平沼泰成、山野賢一、柁原俊久、武村 康、玉置 聡 | |
| 6) 特発性大腿骨頭壊死症におけるband像消失例の検討 | 72 |
| 国立病院大阪医療センター整形外科 | |
| 大園健二、坂井孝司、李 勝博、森本大樹 | |
| 7) 特発性大腿骨頭壊死症の中期予後に関する研究 | 73 |
| 旭川医科大学整形外科 | |
| 松野丈夫、伊藤 浩、前田龍智、寺西 正、辻 宗啓 | |
| 8) 特発性大腿骨頭壊死症に対する転子間彎曲内反骨切り術の術後成績 | 77 |
| 九州大学整形外科 | |
| 山本卓明、神宮司誠也、本村悟朗、中島康晴、首藤敏秀、杉岡洋一、岩本幸英 | |
| 9) MRAngiographyによる股関節周囲血管描出の試み | 79 |
| 昭和大学藤が丘病院整形外科 | |
| 渥美 敬、平沼泰成、玉置 聡、朝倉靖博 | |
| 昭和大学藤が丘病院放射線部 | |
| 清水俊博 | |
| 10) 大腿骨頭壊死症に対する前方回転骨切り術 —術後骨頭後方変化の検討— | 82 |
| 昭和大学藤が丘病院整形外科 | |
| 渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成、玉置 聡、朝倉靖博、鈴木 淳 | |
| 11) 特発性大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術の術後成績 | 84 |
| 九州大学整形外科 | |
| 山本卓明、杉岡洋一、本村悟朗、神宮司誠也、岩本幸英 | |
| 12) 大腿骨頭壊死症に対する骨頭回転骨切り術の成績不良例に対する人工股関節置換術 | 87 |
| 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動・形態外科学 | |
| 長谷川幸治、川崎雅史、坂野真士、増井徹男、山口 仁 | |
| 13) 大腿骨頭壊死症に対するMetal-on-Metal表面置換型人工股関節全置換術 | 90 |
| 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 | |
| 菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、高尾正樹、吉川秀樹 | |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 協和会病院整形外科 中村宣雄、山村在慶 国立病院大阪医療センター整形外科 坂井孝司、李 勝博、大園健二 | |
| 14) 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究 | 92 |
| 信州大学 堀内博志、小林千益 九州大学 山本卓明、本村悟朗、神宮司誠也 佐賀大学 佛淵孝夫、重松正森 久留米大学 樋口富士男 国立病院大阪医療センター 大園健二、坂井孝司 大阪大学 菅野伸彦、高尾正樹 長崎大学 進藤裕幸、榎本 寛、岡野邦彦 大阪市立大学 大橋弘嗣、高岡邦夫 京都府立医科大学 久保俊一、井上重洋、藤岡幹浩 金沢医科大学 松本忠美、杉森端三 | |
| 15) アレンドロネート投与による特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行の予防効果に関する研究 | 94 |
| 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、高尾正樹、小山 毅、吉川秀樹 | |

D) 遺伝子解析

研究グループリーダー： 高岡 邦夫

| | |
|-----------------------------------------|-----|
| 1) GR/APIクロストーク依存的な新規転写共役因子複合体同定の試みと解析 | 97 |
| 東京大学分子細胞生物学研究所 加藤茂明、高田伊知郎 | |
| 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に関する研究 | 100 |
| 東京大学分子細胞生物学研究所 加藤茂明 | |
| 3) 炎症とアポトーシスシグナル伝達制御に関与するASC 遺伝子の研究 | 103 |
| 信州大学大学院医学研究科 谷口俊一郎 | |
| 4) ステロイド投与患者におけるステロイドホルモン感受性の検討 | 105 |
| 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 | |

- 5) ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析 —輸送タンパクを対象にして— …………… 107
 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
 久保俊一、浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、平田哲朗
 京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学
 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学
 高岡邦夫
 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
 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講座
 中島滋郎
- 6) ステロイド性大腿骨頭壊死症と輸送タンパクとの関連 …………… 115
 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
 久保俊一、上島圭一郎、藤岡幹浩、浅野武志、高橋謙治
 京都府立医科大学大学院医学研究科移植・再生制御外科学
 岡本雅彦、吉村了勇
 京都府立医科大学付属病院薬剤部
 西田克次、杉岡信彦

E) 臓器移植

研究グループリーダー： 久保 俊一

- 1) 心臓移植患者の大腿骨頭壊死症に関する研究 …………… 121
 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
 高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、吉川秀樹
- 2) 腎移植後に発生した両側大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と考えられた一例 …………… 123
 九州大学整形外科
 池村 聡、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英
- 3) 日本人における腎移植後大腿骨頭壊死症と凝固・線溶系関連遺伝子多型の検討 …………… 126
 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学
 久保俊一、浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、平田哲朗、石田雅史、
 京都府立医科大学大学院医学研究科分子生化学
 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学
 高岡邦夫
 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
 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講座
 中島滋郎

分科会員構成

厚生労働省難治性疾患克服研究事業
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

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 |
|-------|-------|----------------------------|
| 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 |
| 分担研究者 | 吉川 秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 |
| | 長澤 浩平 | 佐賀大学医学部内科 |
| | 居石 克夫 | 九州大学大学院医学研究院病理病態学分野 |
| | 松本 忠美 | 金沢医科大学整形外科 |
| | 廣田 良夫 | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 |
| | 神宮司誠也 | 九州大学大学院医学研究院整形外科 |
| | 久保 俊一 | 京都府立医科大学大学院医学研究科運動器機能再生外科学 |
| | 津田 裕士 | 順天堂大学医学部膠原病内科 |
| | 加藤 茂明 | 東京大学分子細胞生物学研究所 |
| | 中島 滋郎 | 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学 |
| | 小林 千益 | 信州大学医学部整形外科 |
| | 大橋 弘嗣 | 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科 |
| | 大園 健二 | 国立病院大阪医療センター整形外科 |
| | 田中 良哉 | 産業医科大学第一内科 |
| | 渥美 敬 | 昭和大学藤が丘病院整形外科 |
| | 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 |
| | 佛淵 孝夫 | 佐賀大学医学部整形外科 |
| | 進藤 裕幸 | 長崎大学医学部整形外科 |
| | 松野 丈夫 | 旭川医科大学整形外科 |
| | 松本 俊夫 | 徳島大学大学院医学研究科生体情報内科学 |
| | 谷口俊一郎 | 信州大学大学院医学研究科分子腫瘍学 |
| | 大橋 俊夫 | 信州大学医学部臓器移植細胞工学系専攻 |

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-難治-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。特に女性ではおよそ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。今年度はこれらの結果を中心に、これまでの国内外での発表された文献をEBMの概念を加味して客観的立場から評価、整理して「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布した。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。ステロイド剤による血管内皮障害の骨壊死発生への関与に注目し、抗酸化剤による本症発生子防の可能性について検討した。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。臓器移植にとり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進めた。

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した。（担当：廣田）

B. 病態解析

動物での研究は主として当研究班で開発されたウサギのステロイド誘発骨壊死モデルを用いて行った。臨床研究ではステロイド剤投与を受けているSLE患者や腎移植後患者の協力を得た。研究参加についてはインフォームドコンセントを得た。研究実施については各施設での倫理委員会の審査を受けて行った。病因病態解明のための研究は以下のB1～B3に細分して行った。

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

動物モデルを用いてステロイド剤投与による骨微小循環への効果と骨壊死発生との関連について主として形態学的観察によって研究した。特にステロイド剤投与による骨循環への効果を消去できる薬剤の効果についても研究した。

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基礎および臨床研究

ステロイド剤による治療が必要なSLE患者に抗凝固剤ワーファリンを投与し大腿骨頭壊死症

の発生について定期的にMRI検査によって長期観察した。

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検討した。（担当：津田）

C. 診断治療指針

従来の当研究班での調査結果を基礎として診断基準、病型分類、病期分類の妥当性について検討した。診断治療指針策定のための研究は以下のC1、C2に細分して行った。

C1. 診断基準、病型分類、病期分類の確立

研究班内に作業部会を組織して、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た。

C2. 診断治療ガイドラインの策定

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の観点から調査し、特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドラインを作成した。（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、P-glycoprotein遺伝子の遺伝子多型とステロイド剤に誘発される特発性大腿骨頭壊死症発生リスクとの関連性について検索を行った。（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の活性及び遺伝子レベルでの発現量を測定する。（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 dehydrogenase2遺伝子の遺伝子多型について調べ、骨壊死発生との関連について調査した。（担当：久保、中島）

骨髄移植後の患者での大腿骨頭壊死症の発生頻度について後ろ向き調査、前向き調査を行った。（担当：長谷川）

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。特に女性では新患患者のうちステロイド投与歴がある割合はおよそ70%であった。また、1施設においてpilot case-control studyを行い、単変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者でOR（オッズ比）10.5、常習飲酒者においてOR 3.1と有意な上昇がみられた。ステロイド剤投与が特発性大腿骨頭壊死症を誘発していることを疫学的に明らかにした。

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

ステロイド剤による血管内皮依存性弛緩反応の抑制効果が明らかにされ、骨壊死発生との関連が示唆された。その効果はステロイド剤による血管内皮細胞での活性酸素産生亢進とNOのbioavailabilityの低下によると推察された。その効果を抑制するためにはビタミンEを投与することによって可能であることが臨床例で確認された。

（担当：赤池）また、ステロイド剤によってもたらされる酸化ストレスをアスピリン投与で抑制するとNOの産生が亢進して内皮依存性弛緩反応が回復することが動物で確認された。（担当：赤池）また還元型グルタチオンで酸化ストレスを消去するとステロイド誘発骨壊死発生が抑制できることが動物モデルで示された。（担当：松本忠美）ステロイド剤による血管内皮細胞でのアラキドン酸産生亢進による骨髄内血管弛緩状態を示す実験結果も出された。この反応をCox阻害剤で抑制することで動物の骨壊死モデルでの骨壊死発生抑制効果が報告された。（担当：大橋俊夫）

これらの研究結果から、ステロイド剤による血管内皮障害が骨壊死発生に関与していることが示唆された。

ステロイド剤の薬効の強さに影響する可能性があるステロイドの主要代謝酵素CYP3A4（ウサギではCYP3A6）の活性と骨壊死発生リスクの関連についても研究した。動物（ウサギ）モデルでCYP3A6を誘導または抑制処置をした後にステロ

イド剤を投与し骨壊死発生頻度の変化を検索した。CYP3A6誘導によりステロイド誘発骨壊死の発生リスクが低下し、CYP3A6抑制によって骨壊死リスクの上昇が確認できた。すなわち個体のステロイド剤の効果に関わる肝臓でのCYP3A6（ヒトではCYP3A4）活性と骨壊死発生との相関が示唆された。また特発性大腿骨頭壊死症患者では肝臓でのCYP3A4活性を反映するMidazolamクリアランス値が低下していることが示された。（担当：高岡）

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

臨床例でワーファリンによって血液凝固能を抑制しても大腿骨頭壊死の発生頻度に変化がないことが確かめられた。すなわちステロイド剤による血液凝固亢進は骨壊死発生に関与している可能性が低いことを明らかにした。

B3. 脂質代謝異常の本症発生への関与に関する研究

高脂血症を認めるSLE患者10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、9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. 診断治療指針

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、平成13年度に改定をおこなった。これを冊子として全国の医療機関に配布し普及に努めた。

C2. 診断治療ガイドラインの確立

従来から蓄積された研究班での疫学調査、当研究班員の所属施設での彎曲内反骨切り術、大腿骨頭回転骨切り術、人工骨頭・人工関節置換術の治療成績を病期・病型分類別に調査を基にし、さらにこれまでの国内外での発表された文献をEBMの概念を加味して客観的立場から評価、整理して「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布した。

D. 遺伝子解析

ステロイドホルモンの生理作用は、リガンド依存性転写制御因子である核内のグルココルチコイド受容体（GR）を介した標的遺伝子群の転写調節により発揮される。その薬理作用の強さには個人差が見られる。この個人差あるいはステロイド剤による大腿

骨頭壊死症発生リスクを明らかにするための遺伝学的検索を行った。ステロイドの薬効を規定する分子群の遺伝子多型と本疾患発生との関連性を検索してきた。これまでの研究ではGR、ステロイド代謝酵素であるCYP450、11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β HSD2)のSNPと大腿骨頭壊死症発生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、MDR1のSNPの一部(3435TTおよび2677(T, A)(T, A))では大腿骨頭壊死症発生が低いことが示唆された。このSNPの患者ではP-glycoproteinの活性が高いことから、同蛋白の機能と本疾患発生との関連が示唆された。さらに大腿骨頭壊死症発生例では何らかの原因によりP-glycoproteinの機能が低下していることが判明した。

E. 臓器移植

骨髄移植後患者、心臓移植後患者、腎臓移植後患者の大腿骨頭壊死症発生例について報告した。また、腎移植後の患者での大腿骨頭壊死症発生に関連している可能性がある線溶系蛋白であるPlasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1)の遺伝子多型、ならびに血管内皮細胞障害にかかわるホモシステインの血漿濃度に関与する5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)の遺伝子多型とION発生との関連を調べた結果、関連は認められなかった。

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などさらに詳細に検討され、その妥当性が証明された。診断・治療ガイドラインは完成し、全国の医療機関に配布した。

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脂質代謝異常の両面からの関与が示唆された。総合的にみると、ステロイド剤に誘発される特発性大腿骨頭壊死症の発生メカニズムとして血管内皮の障害が濃厚になってきている。またその障害を防止する候補薬剤もいくつか判明してきた。その予防効果については今後動物モデルさらに臨床例について検証が必要である。またステロイド剤の代謝や薬効調節機序にかかわる分子、特にCYP3A4やP-glycoproteinの活性や遺伝子発現と特発性大腿骨頭壊死症との関連が

明らかとなれば、ステロイド剤投与に際して本疾患発生の罹患高リスク患者の同定が可能となりステロイド剤投与量調整によって本疾患の発生防止が可能となる可能性となるであろう。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

従来、国内外でステロイド剤投与に関連した特発性大腿骨頭壊死症の発生機序について疫学的研究、基礎研究、臨床研究が行われてきたが、未だ不明な点が多い。本研究班の調査研究からもステロイド剤が本疾患の発生の最も大きな危険因子であることが示されたが本疾患の発生機序は明解ではない。特にステロイド剤に誘発される機序の解明は予防の観点からも重要な研究課題である。ステロイド剤は多くに疾患の治療に汎用されている効果的な薬剤であることから、今後も使用が続くであろう。ステロイド剤使用に伴う有害事象として特発性大腿骨頭壊死症は大きな問題である。その防止ができれば社会的意義は大きい。これまでステロイド剤の骨微小循環への影響について研究が発展してきた。当研究班の基礎研究、疫学的研究、診断治療に関する臨床研究での研究実績は国際的に高い評価を得ている。また当研究班で策定した診断基準、病型分類、病期分類は診断治療を行うために有用で、広く普及して利用されており、合理的治療の基礎となっている。

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り、さらにステロイド剤使用に当たって本疾患発生を防止する方法の開発が期待できる。今後の研究の発展によって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。「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」を作成し、全国の医療機関に配布し、合理的な診断治療のための利用されている。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の関与が示唆された。本疾患発生の予知予防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りうると考えられた。今後の研究成果によってステロイド剤による特発性大腿骨頭壊死症の発生防止を可能にしたい。

研究発表

主任研究者：高岡邦夫

- Murakami,G., Watanabe,T., Takaoka,K., Miyazono,K. and Imamura,T.: Cooperative inhibition of bone morphogenetic protein signaling by smurf1 and inhibitory smads. *Molecular Biology of the Cell*. 14: 2809-2817, 2003.
- Yamada,K.,Inui,K.,Iwamoto,M.,Nakamura,H.,Tsuji,T.,Konishi,S.,Ito,Y.,Takaoka,K. and Koike,T: High serum level of menatetrenone in male patients with ossification of posterior longitudinal ligament. *Spine* 28: 1789-1793, 2003.
- Saito. N., Horiuchi, H., Ota, H., Takahashi, J., Murakami, N., Nawata, M., Kojima, S. Nozaki, K. and Takaoka, K.: Local bone formation by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 contained in polymer carriers. *Bone*, 23:381-386, 2003.
- Murakami N., Saito N., Takahashi, J., Ota, H., Horiuchi, H., Nawata, M., Okada, T., Nozaki, K. and Takaoka, K.: Repair of proximal femoral bone defect in dogs using porous surfaced prosthesis in combination with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier. *Biomaterials* 24: 2153-2159, 2003.
- Nakamura,Y., Shimizu,T., Ishikawa,Y., Matsumoto,T., Sugimoto,M., Goto,M. Yoshimura,Y., Wakitani,S. and Takaoka,K.: Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation. *Rheumatology* 42:797-800, 2003.
- Minoda,Y., Kobayashi,A., Iwaki,H., Miyaguchi,M.,Kadoya,Y., Ohashi, H., Yamano,Y. and Takaoka,K.: Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. *Clinical orthopedics & Related Research* 410: 165-172, 2003.
- Takahashi, J., Saito, N., Ebara, S., Kinoshita, T., Ito, h., Okada, T., Nozaki, K. and Takaoka, K.: Anterior thoracic spinal fusion in dogs by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and a synthetic polymer. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* 16: 137-143, 2003.
- Murakami N, Saito N, Takahashi J, Ota H, Horiuchi H, Nawata M, Okada T, Nozaki K and Takaoka K.: Repair of a proximal femoral bone defect in dogs using a porous surfaced prosthesis in combination with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier. *Biomaterials* 24: 2153-2159, 2003.
- Wakitani,S., Takaoka,K., Hattori,T., Miyazawa,N, Iwanaga,T., Takeda,S., Watanabe,T.K. and Tanigami,A.: Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratoma and subsequently destroy the knee joint. *Rheumatology* 42: 162-165, 2003.
- Hirabayashi,H., Ebara,S., Kinoshita,T., Yuzawa,Y., Nakamura, I., Takahashi, J., Kamimura, M., Otsuka,K. and Takaoka, K.: Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastasis. *Cancer* 15: 476-484 2003.
- Sugano, N., Atsumi, T., Ohzono, K., Kubo, T., Hotokebuchi, T. and Takaoka, K.: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J. Orthop. Sci.* 7: 601-605, 2002.
- 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 Biom Mater Res*.62: 169-174, 2002.
- Tsutsumimoto T, Wakabayashi S, Kinoshita T, Horiuchi H, Takaoka K.: A phosphodiesterase inhibitor, Pentoxifylline, enhance the BMP-4-dependent differentiation of osteoprogenitor cells. *Bone* 31:396-401, 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* 46: 1922-1925 2002.
- Tang L, Ebara S, Kawasaki S, Wakabayashi S, Nikaïdo T, Takaoka K.: FK506 enhanced osteoblastic differentiation in mesenchymal cells. *Cell Biol Int*. 26: 75-84, 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: 249-256, 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* 30:589-593, 2002.
- Misawa T, Kiyono Y, Nakatsuti Y, Shindo M, Takaoka K.: Diagnosis of thoracic outlet syndrome by magnetic

stimulation of the brachial plexus. *J Orthop Sci.* 7:167-171, 2002.

- 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].* 27:293-295, 2002.

分担研究者：吉川秀樹

- Kishida Y, Nishii T, Sugano N, Nakanishi K, Sakai T, Miki H, Ochi T, Yoshikawa H: Measurement of lesion area and volume by three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging in osteonecrosis of the femoral head. *J. Orthop. Res.*, 21:850-858, 2003.
- Sato Y, Tanaka H, Nishii T, Nakanishi K, Sugano N, Kubota T, Nakamura H, Yoshikawa H, Ochi T, Tamura S: Limits on the accuracy of 3-D thickness measurement in magnetic resonance images--effects of voxel anisotropy. *IEEE Trans Med Imaging.* 22:1076-1088, 2003.
- Tsuji K, Sugano N, Sakai T, Yoshikawa H: Evaluation of femoral perfusion in a non-traumatic rabbit osteonecrosis model with T2*-weighted dynamic MRI. *J. Orthop. Res.* 21(2):341-351, 2003.
- Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H: Tacrolimus may be associated with lower osteonecrosis rates after renal transplantation. *Clin Orthop.* 415: 163-70, 2003.
- 菅野伸彦、高岡邦夫：病期、病型。「大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術」、pp14-16, 2003.
- 大園健二、西井 孝、安藤 渉、菅野伸彦、吉川秀樹：自然経過 新しい診断基準、病期・病型分類に基づいて。「大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術」、pp17-25, 2003.
- Sakai T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Ohzono K, Yoshikawa H: Bone scintigraphy screening for osteonecrosis of the shoulder in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol.* 31:650-655, 2002.
- Sugano N: Osteonecrosis. In Fitzgerald R, Kaufer H, and Malkani A (ed): *Orthopaedics.* Mosby, pp177-187, 2002.
- Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J. Orthop. Sci.* 7: 601-605, 2002.
- Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H: Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin. Orthop.* 400: 149-157, 2002.
- Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H: Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. *J. Orthopaedic Research* 20:130-136, 2002.
- 菅野伸彦、高岡邦夫：骨壊死の診療。リウマチ科診療マニュアル、リウマチ科、27: 843-848, 2002.
- 岸田友紀、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、原口圭司、萩尾佳介、西原俊作、吉川秀樹、渋谷高明、坂井孝司、大園健二：特発性大腿骨頭壊死症におけるcore biopsyの長期経過。 *Hip Joint*、28: 245-247, 2002.
- 西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、原口圭司、萩尾佳介、西原俊作、岸田友紀、吉川秀樹、大園健二：新病型・病期分類を用いた特発性大腿骨頭壊死症の自然経過の評価。 *Hip Joint*、28: 278-281, 2002.

分担研究者：長澤浩平

- Ushiyama O, Ushiyama K, Yamada T, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A and Nagasawa K.: Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann Rheum Dis* 62: 204-207, 2003.
- Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruta Y, Ushiyama O, Koarada S, Togashi R, Tada Y, Suzuki N, and Nagasawa K.: Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 30: 1782-1787, 2003.
- Fukuno Y, Hayashi S, Kohsa K, Fujisawa N, Tominaga M, Miller EJ and Nagasawa K.: Chemokine receptor inhibitor, antileukinate, suppressed ovalbumin-induced eosinophilic inflammation in the airway. *Cytokine* 22: 116-125, 2003.
- Tada Y, Koarada S, Morito F, Ushiyama O, Haruta Y, Kanegae F, Ohta A, Mak TW and Nagasawa K.: Acceleration of the onset of collagen-induced arthritis by a deficiency of platelet endothelial cell adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum*

48: 3280-3290, 2003.

- ・ Kikuchi Y, Koarada S, Tada Y, Ushiyama O, Morito F, Suzuki N, Ohta A, Miyake K, Kimoto, M, Horiuchi T and Nagasawa K.: RP105-lacking B cells from lupus patients are responsible for the production of immunoglobulins and autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 46: 3259-3265, 2002.
- ・ 長澤浩平：ステロイド治療と骨壊死。日内会誌 91(Suppl): 262-268, 2002.
- ・ 長澤浩平：SLEにおける骨壊死の病態。リウマチ科 27: 147-153, 2002.
- ・ 長澤浩平：ステロイド治療と骨壊死。日本医事新報 4099: 19-25, 2002.

分担研究者：松本忠美

- ・ 高田成基、杉森端三、兼氏 歩、松本忠美、他：著明な central migration をきたした人工骨頭に対する再置換術の1例。Hip Joint、29:359-361, 2003.
- ・ 市堰 徹、勝田省吾、兼氏 歩、杉森端三、二見智子、松本忠美、他：ステロイド性大腿骨頭壊死症における酸化ストレス、AGEsおよび血管透過性亢進についての検討。第18回日本整形外科学会基礎学術集会、北九州、2003
- ・ 市堰 徹、兼氏 歩、杉森端三、西野 暢、松本忠美：特発性大腿骨頭壊死症に対するBipolar型人工骨頭置換術の長期成績。第33回日本人工関節学会、別府、2003.
- ・ 杉森端三、松本忠美：人工股関節再置換術における大腿骨側インプラントの選択。MB Orthop.、15:33-39, 2002.
- ・ 市堰 徹、兼氏 歩、杉森端三、西野 暢、松本忠美：特発性大腿骨頭壊死症に対するBipolar型人工骨頭置換術の長期成績。第29回日本股関節学会、札幌、2002.

分担研究者：廣田良夫

- ・ 廣田良夫：運動器疾患における臨床疫学—大腿骨頭壊死症を例に。整形外科、54: 892-900, 2003.
- ・ 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、城守国斗、山添勝一、大塚悟朗、志賀俊樹、清水長司、中西源和、久保俊一、田中 隆、廣田良夫：腎移植後大腿骨頭壊死症のDNAチップを用いた遺伝子解析—チトクロームP450を対象にして。Hip Joint、28: 266-269, 2002.
- ・ 大園健二、李 勝博、安藤 渉、高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、廣田良夫：膠原病におけるステロイド性大腿骨頭壊死症発生の危険因子。リウマチ科、27: 114-117,2002.

分担研究者：神宮司誠也

- ・ 山本卓明、宮西圭太、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英：一過性大腿骨頭萎縮症の病態。Hip Joint、29: 270-273, 2003.
- ・ 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、岩本幸英：術中超音波検査を用いた大腿骨頭回転骨切り術における栄養血管の血流確認法。整形外科と災害外科、52: 1-4, 2003.
- ・ Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y.: Brodie's abscess of the proximal femoral epiphysis in an adult woman with systemic lupus erythematosus. *Archives Orthop Traum Surg* 122: 311-314, 2002.
- ・ 野口康男、末永英慈、山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英：寛骨臼移動術の手技とその長期成績。Hip Joint、28: 17-21, 2002.
- ・ 神宮司誠也、野口康男、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明、岩本幸英：進行期及び末期変形性股関節症に対する大腿骨転子部外反骨切術の長期成績。Hip Joint、28: 42-44, 2002.
- ・ 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、本村悟朗、岩本幸英：放射状MRIと股関節鏡による関節唇所見。Hip Joint、28: 83-86, 2002.
- ・ 野口康男、末永英慈、本村悟朗、山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英：臼蓋形成不全を伴う大腿骨頭壊死症に対する臼蓋形成術併用大腿骨頭回転骨切り術。Hip Joint、28: 257-260, 2002.

- ・山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、野口康男、岩本幸英：急速破壊型股関節症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折。Hip Joint、28: 293-295, 2002.
- ・神宮司誠也、中島康晴、武田真幸、野口康男、首藤敏秀、山本卓明、岩本幸英：PerFix HAセメントレス人工股関節の主に大腿骨側の短期成績－ハイドロキシアパタイトコート及び表面粗さについて－。日本人工関節学会誌、32: 25-26、2002.
- ・中島康晴、野口康男、窪田秀明、神宮司誠也、首藤敏秀、山本卓明、末永英慈、江口正雄、岩本幸英：先天性脊椎・骨端異形成症（SEDC）およびその類縁疾患の股関節病変。骨・関節・靭帯、15: 987-993, 2002.
- ・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、岩本幸英：放射状MRIと股関節鏡の関節唇所見の比較。整形外科と災害外科、51: 143-147, 2002.
- ・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、武田真幸、岩本幸英：大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術中の股関節鏡所見と短期成績。整形外科と災害外科、51: 592-597, 2002.

分担研究者：久保俊一

- ・Asano T, Takahashi K, Fujioka M, Inoue S, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K, Nakajima S, Kubo T: Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci, 8: 329-333, 2003.
- ・Terauchi R, Takahashi K, Arai Y, Ikeda T, Ohashi S, Mazda O, Imanishi J, Kubo T: Heat Shock Protein 70 Prevents Nitric Oxide-Induced Apoptosis in Articular Chondrocytes. Arthritis & Rheumatism, 48: 1562-1568, 2003.
- ・Hojo T, Fujioka M, Otsuka G, Inoue S, Kim W, Kubo T: Effect of heat stimulation on viability and proteoglycan metabolism of cultured chondrocytes: preliminary report, J Orthop Sci, 8: 396-399, 2003.
- ・Horii M, Kubo T, Inoue S, Kim W: Coverage of the femoral head by the acetabular labrum in dysplastic hips, Acta Orthop Scan, 74: 287-292, 2003.
- ・Oda R, Yaoi T, Okajima S, Kobashi H, Kubo T, Fushiki S: A novel marker for terminal Schwann cells, homocysteine-responsive ER-resident protein, as isolated by a single cell PCR-differential display ; Biochem Biophys Res Commun, 308: 872-877, 2003.
- ・Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T: ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation Pharmacogenetics, 13: 675-682, 2003.
- ・Inoue S, Horii M, Suehara H, Ueshima K, Shiga T, Fujioka M, Takahashi K, Asano T, Kim W, Kubo T: Minimum 10-year radiographic follow-up of a cementless acetabular component for primary total hip arthroplasty with a bulk autograft, J Orthop Sci, 8:664-668, 2003.
- ・高橋謙治、浅野武志、久保俊一：遺伝子診断によるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予測、先端医療シリーズ22 整形外科、整形外科の最新医療（平澤泰介、井上一、高岡邦夫編）、18-23、先端医療技術研究所、東京、2003.
- ・Ohashi, S., Kubo, T., Kishida, T., Ikeda, T., Takahashi, K., Arai, Y., Terauchi, R., Asada, H., Imanishi, J., Mazda, O.: Successful genetic transduction in vivo into synovium by means of electroporation. Biochem Biophys Res Commun, 293: 1530-1535, 2002.
- ・Sugano, N., Atsumi, T., Ohzono, K., Kubo, T., Hotokebuchi, T., Takaoka, K. : The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head, J Orthop Sci, 7: 601-605, 2002.
- ・Tomioka, M., Someshima, M., Nakao, H., Kubo, T., Shinohara, K., Seyama, Y., Kawashima, S., Tone, S.: A possible intermediate step during apoptotic execution, Human Cell, 15: 43-61, 2002.
- ・Ogura, T., Kubo, T., Kita, Y., Aramaki, S., Okuda, Y., Lee, K., Nakanishi, F.: Power spectrum analysis of compound muscle action potential in carpal tunnel syndrome patients, Orthopaedic Surgery, 10:67-71, 2002.
- ・Horii, M., Kubo, T., Hachiya, Y., Nishimura, T., Hirasawa, Y. : Development of the acetabulum and the acetabular labrum in the normal child: analysis with radial sequence imaging J Pediatric Orthopaedics, 22:222-227, 2002.

- ・ Kubo, T.: Nerve injury and entrapment neuropathy around the shoulder, In: Hirasawa, Y., editor. Treatment of nerve injury and entrapment neuropathy, Tokyo, Springer-Verlag, 47-64. 2002.
- ・ 久保俊一、藤岡幹浩、高岡邦夫：リウマチ性疾患と無腐性骨壊死症。リウマチ科、27: 52-60, 2002.
- ・ 久保俊一：軟骨細胞に対する遺伝子治療。現代医療、33: 155-159, 2002.
- ・ 上島圭一郎、久保俊一：腎移植における骨壊死症の病態、リウマチ科、27: 154-159, 2002.
- ・ 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、城守国斗、山添勝一、大塚悟朗、志賀俊樹、清水長司、中西源和、久保俊一、田中 隆、廣田良夫：腎移植後大腿骨頭壊死症のDNAチップを用いた遺伝子解析-チトクロームP450を対象にして-。Hip Joint 28: 266-269, 2002.

分担研究者：津田裕士

- ・ 津田裕士、山路 健、木田一成、金井美紀、橋本博史：膠原病血管病変に対するアフエレシス。日アフエレシス会雑誌 22 : 101-102, 2003.
- ・ Moriya Y, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H: The effectiveness of intravenous human immunoglobulin treatment after plasmapheresis in restoring serum immunoglobulin levels: A preliminary study. Ther Apher 6: 154-158, 2002.
- ・ Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H: Fluctuations in the Peripheral Blood Leukocyte and Platelet Counts in Leukocytapheresis in Healthy Volunteers. Therapeutic Apheresis, 6: 402- 412, 2002.
- ・ Miura-Shimura Y, Nakamura K, Ohtsuj M, Tomita K, Tomita H, Jiang Y, Abe M, Zhang D, Hamano Y, Tsuda H, Hashimoto H, Nishimura H, Taki S, Shirai T, Hirose S: C1q regulatory region polymorphism down-regulating murine C1q protein levels with linkage to lupus nephritis. J Immunol 169: 1335-1339, 2002.
- ・ 富田英明、三浦右子、中村和裕、津田裕士、橋本博史、広瀬幸子：C1q遺伝子多型がC1q産生ならびにループス腎炎におよぼす影響。順天堂医48: 355-363, 2002.
- ・ 津田裕士：吸着療法、リンパ球・顆粒球除去療法。臨床雑誌「内科」89：305-308, 2002.
- ・ 津田裕士：血漿浄化の定義と適応病態。日本透析医学会雑誌、17: 37-39, 2002.

分担研究者：加藤茂明

- ・ Kitagawa, H., Fujiki, R., Yoshimura, K., Mezaki, Y., Uematsu, Y., Matsui, D., Ogawa, S., Unno, K., Okubo, M., Tokita, A., Nakagawa, T., Ito, T., Ishimi, Y., Nagasawa, H., Matsumoto, T., Yanagisawa, J., Kato, S.: Promoter targeting of a nuclear receptor with an ATP-dependent chromatin remodeling complex related to Williams syndrome. Cell, 113: 905-917, 2003.
- ・ Ohtake, F., Takeyama, K., Matsumoto, T., Kitagawa, H., Yamamoto, Y., Nohara, K., Tohyama, C., Krust, A., Mimura, J., Chambon, P., Yanagisawa, J., Fujii-Kuriyama, Y., Kato, S.: Modulation of estrogen receptor signaling by an association with the activated dioxin receptor. Nature, 423: 545-550, 2003.
- ・ 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., 5: 224-230, 2003.
- ・ Kawano, H., Sato, T., Yamada, T., Matsumoto, T., Sekine, K., Watanabe, T., Nakamura, T., Fukuda, T., Yoshimura, K., Yoshizawa, T., Aihara, K., Yamamoto, Y., Nakamichi, Y., Metzger, D., Chambon, P., Nakamura, K., Kawaguchi, H., Kato, S.: Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 9416-9421, 2003.
- ・ Ishitani, K., Yoshida, T., Kitagawa, H., Ohta H., Nozawa, S., Kato, S.: p54nrb acts as a transcriptional coactivator for activation function 1 of the human androgen receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 306: 660-665, 2003.
- ・ 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., 23: 636-644, 2003.

- Sato, T., Matsumoto, T., Yamada, T., Watanabe, T., Kawano, H., Kato, S.: Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 300: 167-171, 2003.
- Matsumoto, T., Takeyama, K., Sato, T., Kato, S.: Androgen receptor functions from reverse genetic models. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 85: 95-99, 2003.
- Taketani, Y., Nomoto, M., Yamamoto, H., Isshiki M., Morita, K., Arai, H., Miyamoto, K., Kato, S., Takeda E.: Increase in IP3 and intracellular Ca²⁺ induced by phosphate depletion in LLC-PK1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 305: 287-291, 2003.
- Fujishima, T., Kittaka, A., Yamaoka, K., Takeyama, K., Kato, S., Takayama, H.: Synthesis of 2, 2-dimethyl-1, 25-dihydroxyvitamin D₃: A-ring structural motif that modulates interactions of vitamin D receptor with transcriptional coactivators. *Org. Biomol. Chem.*, 1: 1863-1869, 2003.
- Masuyama, R., Nakaya, Y., Katsumata, S., Kajita, Y., Uehara, M., Tanaka, S., Sakai, A., Kato, S., Nakamura, T., Suzuki, K.: Dietary calcium and phosphorus ratio regulates bone mineralization and turnover in vitamin D receptor knockout mice by affecting intestinal calcium and phosphorus absorption. *J. Bone Miner. Res.*, 18: 1217-1226, 2003.
- Sato, T., Matsumoto, T., Kawano, H., Watanabe, T., Uematsu, Y., Sekine, K., Fukuda, T., Aihara, K., Krust, A., Yamada, T., Nakamichi, Y., Yamamoto, Y., Nakamura, T., Yoshimura, K., Yoshizawa, T., Metzger, D., Chambon, P., Kato, S.: Brain masculinization requires androgen receptor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003 (in press).
- Endo, I., Inoue, D., Mitsui, T., Umaki, Y., Akaike, M., Yoshizawa, T., Kato, S., Matsumoto, T.: Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*, 2003 (in press).
- WuQiang, F., Yanase, T., Yin, W., Kawate, H., Saitoh, M., Oba, K., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Yanagisawa, J., Kato, S., Takayanagi, R., Nawata, H.: Protein kinase A potentiates Ad4BP/SF-1 transactivation by re-integrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors, GCN5/TRRAP, and suppressor, DAX-1: a laser confocal imaging study in living KGN cells. *Mol. Endocrinol.*, 2003 (in press).
- 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.
- 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.: