

化を発症している脊椎の数を測定した。対象者の全身骨ならびに腰椎骨密度を測定した。以上の骨量ならびに変形性脊椎症とLRP5 遺伝子多型との相関について統計学的解析を行った。また、LRP5 遺伝子イントロン 17 における遺伝子多型(IVS17-1677C>A)に関しては、閉経後女性 308 人を対象に全身骨ならびに腰椎骨密度に関して相関について統計学的解析を行った。

2. Wnt-β カテニンシグナル伝達因子 sFRP4 の遺伝子多型が骨量に及ぼす影響と骨芽細胞分化における発現変化に関する検討

sFRP4 遺伝子における Arg262 の SNP (CGC→CGT) に関して、Taqman PCR 法を用いて genotype の分類を行った。閉経後女性 379 人を対象として BMD との関連を検討した。

ラット頭蓋冠由来初代培養骨芽細胞は、10%FBS、50 μg/ml アスコルビン酸および 5 mM β-グリセロリン酸添加 α-MEM にて培養した。メディアム交換を週二回のペースで行い、培養 3 日、5 日、8 日、11 日、13 日、15 日、18 日後に RNA を回収し、それぞれの時点での LRP5、sFRP4、Kremen1、アルカリホスファターゼ(ALP) 遺伝子発現の変化を SYBR Green Real Time PCR 法にて解析した。

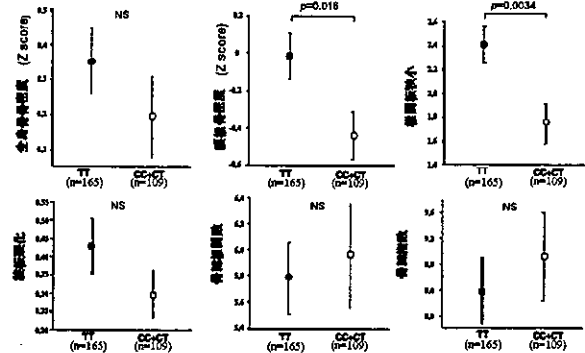
C. 研究結果

1. LRP5 遺伝子多型と腰椎変形性関節症、骨粗鬆症

LRP5 遺伝子のイントロン 5 における遺伝子多型(IVS5-393C>T)では、C アレルを有する群(CC+CT)では T のホモ群(TT)と

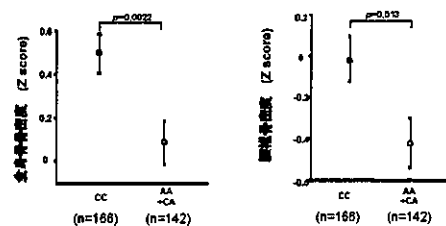
比して、椎間板狭小化が有意に減少していた(図 1)。

図1. LRP5遺伝子イントロン5に存在する遺伝子多型が骨量ならびに脊椎変形に与える影響 (IVS5-393C>T, Nagano cohort)



また、腰椎骨密度においては C アレルを有する群(CC+CT)では T のホモ群(TT)と比して、骨量が有意に減少していた。それ以外の脊柱変形のパラメータでは有意な相関は認めなかった。また、LRP5 遺伝子イントロン 17 における遺伝子多型(IVS17-1677C>A)に関しては、A アレルを有するもの(AA+CA)が C のホモ群(CC)に比べて有意に骨量が低いという強い相関(p=0.0022;全身骨密度, p=0.013; 腰椎骨密度)が得られた(図 2)。

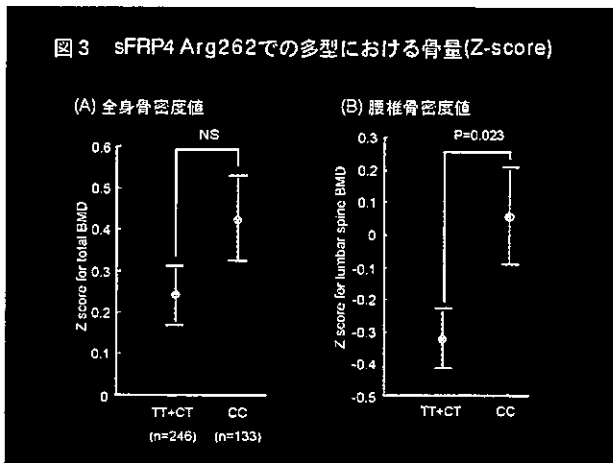
図2. LRP5遺伝子イントロン17に存在する遺伝子多型が骨量に与える影響 (IVS17-1677C>A polymorphism)



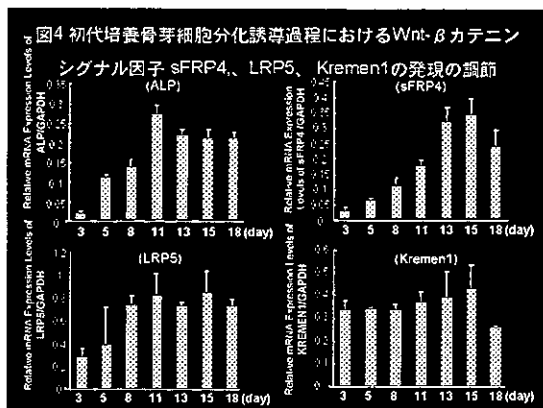
2. Wnt-β カテニンシグナル伝達因子 sFRP4 の遺伝子多型が骨量に及ぼす影響

と骨芽細胞分化における発現変化に関する検討

Secreted Frizzled Related Protein 4 (sFRP4)の Arg262 の SNP (CGC→CGT) に関して、T アレルを持つ群(CT+TT; n=246)では持たない群(CC; n=133)に比べ有意に腰椎骨密度が低いことを認めた(Z score; -0.33 vs 0.03; p=0.023) (図 3)。



さらに LRP5 遺伝子と、sFRP4、そして関連する Kremen1 の骨芽細胞分化に伴う mRNA レベルでの発現変化に関して検討を行った。その結果 LRP5、sFRP4 ならびに Kremen1 はともに骨芽細胞で発現しており、その発現量は培養開始、分化誘導後 11-15 日の間でピークを迎えることが明らかとなった (図 4)。



D. 考察

1. LRP5 遺伝子多型と変形性脊椎症

Wnt-β-catenin シグナル伝達経路は哺乳動物での細胞増殖や分化の制御において重要な役割を果たす。近年このシグナル伝達系の構成因子のひとつである LDL receptor-related protein 5(LRP5)遺伝子は、ヒトでの遺伝子変異やノックアウトマウスの解析から骨芽細胞による骨形成において中心的な役割を果たしていることが明らかにされた。その一方で Wnt-β-catenin シグナルは軟骨細胞の増殖や分化の制御にも関与することが近年示されてきた。本研究において我々は LRP5 の遺伝子多型が骨量ならびに椎間板狭小化に関与することを発見した。したがって LRP5 は骨芽細胞の増殖や分化制御ばかりでなく、軟骨の変成にも関与することが示唆された。

近年、Wnt-β-catenin シグナル伝達因子は多数同定されており LRP5 のみならず、他の因子に関しても変形性脊椎症を規定する遺伝子マーカーが存在する可能性がある。

以上より、Wnt-β-catenin シグナル伝達因子である LRP5 は脊椎変形の指標の一つである椎間板狭小を規定する遺伝子であることが示唆された。LRP5 をはじめとして、sFRP4 などの上流因子、さらには、下流シグナル伝達因子が脊柱変形にはたす役割を探求することで新たな骨代謝、軟骨代謝に関わるシグナルが解明されることが期待され、そこから遺伝子マーカーへの応用さらには骨粗鬆症と変形性脊椎症治療薬の開発を目指し、解析を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* 22, 341-345, 2004.
2. Fujita M, Urano T, Shiraki M, 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. *Geriatric Gerontol Int* 4, 175-180, 2004.
3. Ikeda K, Ogawa S, Tsukui T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kato S, Muramatsu M, Inoue S: Protein phosphatase 5 is a negative regulator of estrogen receptor-mediated transcription. *Mol Endocrinol* 18, 1131-1143, 2004.
4. Ezura Y, Kajita M, Ishida Y, Yoshida S, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M: Association of Multiple Nucleotide Variations in the Pituitary Glutaminyl Cyclase Gene (QPCT) With Low Radial BMD in Adult Women. *J Bone Miner Res* 19, 1296-1301, 2004.
5. Sudo Y, Ezura Y, Ishida R, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M: Association of a single-nucleotide polymorphism in the promoter region of leukemia inhibitory factor receptor gene with low bone mineral density in adult women. *Geriatr Gerontol Int* 4, 245-249, 2004.
6. Shimada N, Suzuki T, Inoue S, Kato K, Imatani A, Sekine H, Ohara S, Shimosegawa T, Sasano H: Systemic distribution of estrogen-responsive finger protein (Efp) in human tissues. *Mol Cell Endocrinol* 218, 147-153, 2004.
7. Akahira J, Sugihashi Y, Suzuki T, Ito K, Niikura H, Moriya T, Nitta M, Okamura H, Inoue S, Sasano H, Okamura K, Yaegashi N: Decreased expression of 14-3-3 sigma is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer: its correlation with aberrant DNA methylation. *Clin Cancer Res* 10, 2687-93, 2004.
8. Horie-Inoue K, Bono H, Okazaki Y, Inoue S: Identification and functional analysis of consensus androgen response elements in human prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 325, 1312-1317, 2004.
9. Acconcia F, Totta P, Ogawa S, Cardillo I, Inoue S, Leone S, Trentalance A, Muramatsu M, Mario M: Survival versus apoptotic 17beta-estradiol effect: Role of ER alpha and ER beta activated non-genomic signaling. *J Cell Physiol* 203, 193-201, 2005.

10. Azuma K, Horie K, Inoue S, Ouchi Y, Sakai R: Tubulin association and tyrosine phosphorylation of estrogen receptor at the plasma membrane. *FEBS Let* 577, 339-344, 2004.
 11. Ikeda K, Inoue S: Estrogen receptors and their downstream targets in cancer. *Arch Histol Cytol*, in press.
 12. Urano T, Shiraki M, Fujita M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S: Association of a single nucleotide polymorphism in the lipoxigenase *ALOX15* 5'-flanking region (-5229G/A) with bone mineral density. *J Bone Miner Metab*, in press.
 13. Azuma K, Tanaka M, Uekita T, Inoue S, Yokota J, Ouchi Y, Sakai R: Tyrosine phosphorylation of paxillin affects the metastatic potential of human osteosarcoma. *Oncogene*, in press.
 14. Ogushi T, Takahashi S, Takeuchi T, Urano T, Horie-Inoue K, Kumagai J, Kitamura T, Ouchi Y, Muramatsu M, Inoue S: Estrogen receptor-binding fragment-associated antigen 9 is a tumor-promoting and prognostic factor for renal cell carcinoma. *Cancer Res*, in press.
2. 学会発表
- 【国際学会】
1. Inoue S: Estrogen responsive gene in the growth control of breast tumors. 3rd International Nuclear Receptor Meeting, Osaka (2004.4.15-18)
 2. Urano T, Fujita M, Hoshino S, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S: [New Investigator Award] SNP detection implicated in Wnt-beta-catenin signaling molecules as a genetic marker for involutional osteoporosis. The American Geriatrics Society, 2004 Annual Scientific Meeting, Las Vegas, NV, USA (2004.5.17-21)
 3. Inoue S: [Symposium] "Molecular and cellular analysis of steroid hormone receptor: Expression and its role in reproductive organs" Estrogen receptors and their downstream targets in breast tumors. 16th International Congress of the IFAA (International Federation of Associations of Anatomists), Kyoto (2004.8.22-27)
 4. Azuma K, Horie K, Inoue S, Ouchi Y, Sakai R: Analysis of estrogen receptor signaling complex at the plasma membrane. 12th International Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal (2004.8.31-9.4)
 5. Ikeda K, Inoue S: The estrogen-responsive gene COX7RP is a direct target of Estrogen-related receptor alpha and exhibits tumor-promoting activity in endometrial cancer. The Japanese Biochemical Society International Symposium in 2005, New Frontier of Transcription Research, Kusatsu (2005.1.11-12)
- 【国内学会】
1. 星野眞二郎、井上聡、大内尉義：男性における骨粗鬆症の検討 (2004.4.8-10) 第101回日本内科学会 (東京)

2. 保母るつ子、池田和博、武田省、井上聡：
エストロゲン応答遺伝子 COX7RP の子宮
内膜癌における発現とその機能
(2004.4.12) 第 56 回日本産婦人科学会総
会・学術講演会 (東京)
3. 浦野友彦、藤田雅代、白木正孝、星野眞
二郎、大内尉義、井上聡：Wnt-beta-
catenin シグナル伝達因子における遺伝
子多型が骨量に与える影響 (2004.6.16-
18) 第 46 回日本老年医学会学術集会 (千
葉)
4. 木下博之、成沢研一郎、中村利孝、吉田
英世、鈴木隆雄、大内尉義、井上聡、細
井孝之：高齢女性の退行性脊椎病変にお
ける遺伝的素因の解析(2004.6.16-18) 第
46 回日本老年医学会学術集会 (千葉)
5. 浦野友彦、大内尉義、井上聡：エストロ
ゲン応答遺伝子 Efp 結合蛋白の探索とそ
の機能解析 (2004.6.24-26) 第 77 回日本
内分泌学会学術総会 (京都)
6. 井上聡；[ランチョンセミナー] 骨代謝に
おけるビタミン K の作用メカニズムとそ
の役割 (2004.8.4-7) 第 22 回日本骨代謝
学会 (大阪)
7. 市川智恵、堀江公仁子、井上聡：骨芽細
胞におけるステロイド X 受容体(SXR)な
らびにビタミン K の新しい標的分子とそ
の作用 (2004.8.4-7) 第 22 回日本骨代謝
学会学術集会
8. 東浩太郎、田中正光、井上聡、横田淳、
大内尉義、堺隆一：骨肉腫細胞の転移性
に関わる paxillin のチロシンリン酸化亢
進 (2004.9.29-10.1) 第 63 回日本癌学会
学術総会 (福岡)
9. 佐久間道子、赤平純平、鈴木貴、井上聡、
伊藤潔、森谷卓也、笹野公伸、八重樫伸
生：上皮性卵巣癌における Estrogen
responsive RING finger protein (efp)の
発現とその臨床病理学的意義
(2004.9.29-10.1) 第 63 回日本癌学会学
術総会 (福岡)
10. 江見充、須藤悦弘、梶田満子、齋藤実、
小平美奈、河越美保、白木正孝、井上聡、
細井孝之、鈴木隆雄、江面陽一：プロオ
ピオメラノコルチン遺伝子(POMC)の遺伝
子多型と成人女性の補正橈骨骨密度値と
の相関 (2004.10.12-15) 第 49 回日本人
類遺伝学会 (東京)
11. 須藤悦弘、梶田満子、中島敏晶、齋藤
実、小平美奈、河越美保、白木正孝、井
上聡、細井孝之、鈴木隆雄、江面陽一、
江見充：IkB キナーゼ α および β 遺伝子
(IKKA, IKKB)の遺伝子多型と成人女性補
正橈骨骨密度値との相関 (2004.10.12-
15) 第 49 回日本人類遺伝学会 (東京)
12. 梶田満子、須藤悦弘、齋藤実、小平美
奈、河越美保、白木正孝、井上聡、細井
孝之、鈴木隆雄、江面陽一、江見充：破
骨細胞随伴受容体遺伝子(OSCAR)の遺伝
子多型と成人女性の補正橈骨骨密度値と
の相関 (2004.10.12-15) 第 49 回日本人
類遺伝学会 (東京)
13. 江面陽一、梶田満子、須藤悦弘、齋藤
実、小平美奈、河越美保、白木正孝、井
上聡、細井孝之、鈴木隆雄、江見充： α -
アデュージン遺伝子(ADDI)の遺伝子多型
と成人女性の補正橈骨骨密度値との相関
(2004.10.12-15) 第 49 回日本人類遺伝学
会 (東京)
14. 菱沼俊樹、池田和博、井上聡：Gene
structure and interferon inducible
expression of human ifp1 (2004.10.13-
16) 第 77 回日本生化学会大会 (横浜)
15. 藤田雅代、浦野友彦、大内尉義、井上

- 聡：骨芽細胞の増殖ならびに分化過程におけるステロイド応答遺伝子群の探索 (2004.11.17-20) 第 6 回日本骨粗鬆症学会 (大宮)
16. 池田和博、保母るつ子、武田省、井上聡：細胞増殖におけるエストロゲン応答遺伝子 COX7RP の役割 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
17. 井上聡：[ワークショップ] 性ホルモン標的因子の同定とその機能 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
18. 今澤由紀子、津久井通、大羽沙弥佳、栗原真紀、堀江公仁子、村松正實、井上聡：Cre/lox P システムを用いた骨代謝におけるエストロゲンシグナルの解析 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
19. 大羽沙弥佳、津久井通、今澤由紀子、池田和博、堀江公仁子、久武幸司、禾泰寿、村松正實、井上聡：トランスジェニックマウスを用いた卵巣におけるエストロゲンシグナルの解析 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
20. 津久井通、今澤由紀子、大羽沙弥佳、藤田雅代、浦野友彦、村松正實、井上聡：BGp コンディショナルトランスジェニックマウスにおける骨代謝の解析 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
21. 市川智恵、堀江公仁子、井上聡：骨芽細胞におけるステロイド X 受容体(SXR) を介したビタミン K の標的分子とその作用 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
22. 堀江公仁子、坊農秀雄、岡崎康司、井上聡：ゲノム情報に基づく新規アンドロ

- ゲン応答配列群の同定 (2004.12.8-11) 第 27 回日本分子生物学会年会 (神戸)
23. 津久井通、大羽沙弥佳、今澤由紀子、井上聡：Analysis of ovarian function in conditional transgenic mice by overexpressed ER α and ER β . (2005.1.22-23) 平成 16 年度 特定領域研究内分泌攪乱物質の環境リスク国際シンポジウム (京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Acconcia F, Totta P, Ogawa S, Cardillo I, Inoue S, Leone S, Trentalance A, Muramatsu M, Mario M:	Survival versus apoptotic 17beta-estradiol effect: Role of ER alpha and ER beta activated non-genomic signaling.	J Cell Physiol	203	193-201	2005
Akahira J, Sugihashi Y, Suzuki T, Ito K, Niikura H, Moriya T, Nitta M, Okamura H, Inoue S, Sasano H, Okamura K, Yaegashi N:	Decreased expression of 14-3-3 sigma is associated with advanced disease in human epithelial ovarian cancer: its correlation with aberrant DNA methylation.	Clin Cancer Res	10	2687-93	2004
Arita S, Ikeda S, Sakai A, Okimoto N, Akahoshi S, Nagashima M, Nishida S, Ito M, Nakamura T.	Human parathyroid hormone (1-34) increases mass and structure of the cortical shell, with resultant increase in lumbar bone strength, in ovariectomized rats.	JBMM	22	530-540	2004
Azuma K, Horie K, Inoue S, Ouchi Y, Sakai R:	Tubulin association and tyrosine phosphorylation of estrogen receptor at the plasma membrane.	FEBS Let	577	339-344	2004
Azuma K, Tanaka M, Uekita T, Inoue S, Yokota J, Ouchi Y, Sakai R:	Tyrosine phosphorylation of paxillin affects the metastatic potential of human osteosarcoma.	Oncogene,	in press		in press
Bergink AP et al	Osteoarthritis the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly The Rotterdam Study	Arthritis Rheum	49	648-657	2003
Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S.	Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease.	J Radiol Prot	24	131-145	2004
Ezura Y, Kajita M, Ishida Y, Yoshida S, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M:	Association of Multiple Nucleotide Variations in the Pituitary Glutamyl Cyclase Gene (QPCT) With Low Radial BMD in Adult Women.	J Bone Miner Res	19	1296-1301	2004
Fujita M, Urano T, Shiraki M, 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.	Geriatric Gerontol Int	4	175-180	2004
Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H.	Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese woman.	JBMM	22	104-110	2004
Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R.	Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population.	Osteoporosis Int	15	226-230	2004

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Hashimoto-Gotoh T, Ohnishi H, Fujimura A, Tsunazuka H, Ima K, Masuda H, Nakamura T.	Bone mass increase specific to the female in a line of transgenic mice over expressing human osteoblast stimulating factor-1.	JBMM	22	278-282	2004
Hirasawa H, Sakai A, Toba N, Kamiuttanai M, Tanaka K, Nakamura T.	Bony entrapment of ulnar nerve after closed forearm fracture : A case report.	Journal of Orthopaedic Surgery	12	122-125	2004
Hisaoka M, Hashimoto H, Ohguri T, Aoki T, Okamoto S, Tanaka H, Okimto N, Nakamura T, Ishida T.	Congenital (infantile) pseudarthrosis of the fibula associated with osteofibrous dysplasia.	Skeletal Radiology	33	545-549	2004
Horie-Inoue K, Bono H, Okazaki Y, Inoue S:	Identification and functional analysis of consensus adnrgen response elements in human prostate cancer cells.	Biochem Biophys Res Commun	325	1312-1317	2004
Ikeda K, Inoue S:	Estrogen receptors and their downstream targets in cancer.	Arch Histol Cytol,	in press		in press
Ikeda K, Ogawa S, Tsukui T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kato S, Muramatsu M, Inoue S:	Protein phosphatase 5 is a negative regulator of estrogen receptor-mediated transcription.	Mol Endocrinol	18	1131-1143	2004
Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A	meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk.	Bone	35	375-382	2004
Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.	Smoking and fracture risk: a meta-analysis.	Osteoporosis Int			2004
Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H.	Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis : a 3-year follow-up study.	JBMM	22	462-468	2004

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M.	Cataract in atomic bomb survivors.	Int J Radiat Biol	80	339-345	2004
Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida H, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M.	Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in	osteoporosis(2004)			2004
Ogushi T, Takahashi S, Takeuchi T, Urano T, Horie-Inoue K, Kumagai J, Kitamura T, Ouchi Y, Muramatsu M, Inoue S:	Estrogen receptor-binding fragment-associated antigen 9 is a tumor-promoting and prognostic factor for renal cell carcinoma.	Cancer Res,	in press		in press
Okazaki R, Sakai A, Ootsuyama A, Sakata T, Nakamura T, Norimura T.	Trabecular bone mass and bone formation are preserved after limb immobilization in p53 null mice.	Annals of the Rheumatic Diseases	63	453-456	2004
Otomo H, Sakai A, Ikeda S, Tanaka S, Ito M, Roger J, Phipps Nakamura T.	Regulation of mineral - to - matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin k2.	JBMM	22	404-414	2004
Saito J, Ozaki Y, Kawasaki M, Ohnishi H, Okimoto N, Nakamura T, Ueta Y.	Galanin-like peptide gene expression in the hypothalamus and posterior pituitary of the obese fa / fa rat.	Science Direct	25	967-974	2004
Sakai A, Mori T, Sakuma-Zenke M, Takeda T, Nakai K, Katae Y, Hirasawa H, Nakamura T.	Osteoclast development in immobilized bone is suppressed by parathyroidectomy in mice.	JBMM	23	8月14日	2005
Shimada N, Suzuki T, Inoue S, Kato K, Imatani A, Sekine H, Ohara S, Shimosegawa T, Sasano H:	Systemic distribution of estrogen-responsive finger protein (Efp) in human tissues.	Mol Cell Endocrinol	218	147-153	2004
Sobue T, Naganawa T, Xiao I Okada Y, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T.	Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in Transgenic mice.	JCB	18	in press	2005

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Sorney-Rendu E et al	Disc space narrowing is associated with an increased vertebral fracture risk in postmenopausal women: The OFELY study.	J Bone Miner Res		1994-1999	2004
Sudo Y, Ezura Y, Ishida R, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Ito H, Emi M:	Association of a single-nucleotide polymorphism in the promoter region of leukemia inhibitory factor receptor gene with low bone mineral density in adult women.	Geriatric Gerontol Int	4	245-249	2004
Suzuki T, Kim H, Yoshida H and Ishizaki T:	Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women.	J Bone Min. Metab.	22	602-611	2004
Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G.	Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women.	Osteoporosis Int	15	842-846	2004
Tanaka M, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Nagashima M, Katayama T, Yamaguchi K, Nakamura T.	Prostaglandin E2 receptor (EP4) selective agonist (ONO-4819. CD) accelerates bone repair of femoral cortex after drill-hole injury associated with local up regulation of bone turnover in mature rats.	BONE	34	940-948	2004
Tanaka S, Sakai A, Tanaka M, Otomo H, Okimoto N, Sakata T, Nakamura T.	Skeletal Unloading Alleviates the Anabolic Action of Intermittent PTH(1-34) in Mouse Tibia in Association with Inhibition of PTH-Induced Increase in c-fos mRNA in Bone Marrow Cells.	JBMR	19	1813-1820	2004
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	22	341-345	2004
Urano T, Shiraki M, Fujita M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S:	Association of a single nucleotide polymorphism in the lipoxigenase ALOX15 5'-flanking region (-5229G/A) with bone mineral density.	J Bone Miner Metab,	in press		in press
Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Jorn Rittweger Dieter Felsenberg Matsumoto T, Nakamura T.	Intravenous Pamidronate Prevents Femoral Bone Loss and Renal Stone Formation During 90-Day Bed Rest.	JBMR	19	1771-1778	2004
Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G.	Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors,		161	1968-1998	2004
吉村典子	高齢者の身長低下、骨密度低下とQOL -地域コホートでの検討-	Osteoporos Jpn,			in press

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
中村利孝	ラロキシフェンと骨質	CLINICAL CALCIUM	14	632-637	2004
中村利孝	骨ミネラル以外の骨折リスクと骨粗鬆症.	診断と治療	92	1033-1041	2004
中村利孝	Aging Maleにおける骨粗鬆症とその対策.	Urology View	2	86-90	2004
中村利孝	ミネラル - カルシウム、ビタミンDを中心にして.	ジェロントロ ジー ニュー ホライズン		1643-44	2004
中村利孝	薬物療法 骨粗鬆症治療薬の大規模介入試験 FIT I 試験、FIT II 試験 (アレンドロネート)	骨粗鬆症学	62	427-432	2004
中村利孝	WHOの診断基準と欧米の動向.	骨粗鬆症学	62	235-239	2004
中村利孝	PTHによる骨形成の促進.	Medical Science Digest	30	83-86	2004
中村利孝	骨粗鬆症の薬物療法 - その洗濯と効果判定 -.	整形・災害外 科	47	318-	2004
中村利孝	副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone : PTH).	ホルモンと臨 床	52	371-377	2004
中村利孝	ラロキシフェンの臨床: 骨に対する効果.	Medical Science Digest	30	179-183	2004
中村利孝	加齢に伴う脊柱変形の病態と危険因子.	骨・関節・靭 帯	17	945-946	2004
中村利孝	骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドラインとその使い方.	Medical Practice	21	1624-1632	2004
中村利孝	骨粗鬆症治療におけるビスフォスフォネート.	Medicina	41	2038-2040	2004
中村利孝	腰痛の薬物療法の適応と意義.	CLINICAL CALCIUM	15	332-336	2005
中村利孝	微小重力と骨粗鬆症.	腎と骨代謝	18	7月14日	2005
中村利孝	アレンドロネートの骨折防止効果のEBM - 骨折防止からQOLの改善へ -	医学のあゆみ	212	149-152	2005
中村利孝	Aging male における骨の問題点.	老年医学	43	203-207	2005
藤原佐枝子	危険因子の民族差	カレントテラ ピー	22	59-61	2004
藤原佐枝子	脊椎骨折の発生率	日本臨床 増 刊号	62	201-204	2004
藤原佐枝子	骨折リスクの予測因子	日本臨床 増 刊号	62	583-586	2004
藤原佐枝子	腰椎変形とQOL	骨粗鬆症治療	3	32-37	2004
藤原佐枝子	脆弱性骨折の背景因子	ホルモンと臨 床	52	279-283	2004
藤原佐枝子	脊椎骨折の位置付け	整形外科看護		917-19	2004
藤原佐枝子	骨折とEBM II 脊柱骨折	骨粗鬆症治療	3	70(258)- 73(261)	
藤原佐枝子	骨粗鬆症の疫学	性差と医療	1	295-299	2004
藤原佐枝子	骨粗鬆症・骨折の疫学	Clinical Calcium	11	13-18	2004
藤原佐枝子	骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM	医学のあゆみ	212	139-142	2005

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
藤原佐枝子	骨量測定・骨粗鬆症検診の有効性	地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン（伊木雅之編）日本公衆衛生協会 東京		68-72	2004
藤原佐枝子	骨粗鬆症検診・個別健康教育の進め方	地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン（伊木雅之編）日本公衆衛生協会 東京		92-96	2004
藤原佐枝子	骨密度減少率 基礎から臨床まで	最新骨塩定量法（福永仁夫監修）メデカル レビュー社 東京		125-130	2004
藤原佐枝子、増成直美、鈴木元、福永仁夫	超音波骨量測定値による骨折予知 骨密度による予知との比較	Osteoporosis Japan	12	73-75	2004
鈴木隆雄、吉田英世、成澤研一郎、大西偉生、中村利孝	地域在宅高齢者における身体変化と椎体変形が生活機能および腰背部痛に及ぼす影響。	Osteopor. Jpn.	12	365-368	2004