

B. 研究方法

成人病診療研究所に受診した閉経後女性のうち、長期間の観察を了承した女性集団 (Nagano Cohort) 1498 例を今回の検討対象とした。これらの例の初診時における、糖尿病、高脂肪血症、高血圧症、骨粗鬆症、および悪性腫瘍罹患の既往の有無について聴取により、または検査により確認した。それぞれの疾患の定義はそれぞれの疾患の診断基準により行うか、または他医療機関ですでに治療を受けている例も当該疾患を有するものと考えた。さらに受診時の血清クレアチニン、および年齢から、以下の式により GFR を算出し、CKD grade を各症例ごとに判断した。

$$\text{GFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 0.881 \times 186.3 \times \text{S-Cr}^{-1.154} \times \text{Age}^{-0.203} \times 0.742.$$

解析方法：解析は本研究の対象者の中央値がほぼ 70 歳であったので、70 歳前後で二群に分類し、便宜的に 70 歳前の例を前期高齢者、70 歳以後の例を後期高齢者として解析を行った。解析は登録時の生活習慣病の存在と腰痛の association が存在するかどうか、腰痛が生活習慣病のリスクをあげるかどうか、また腰痛のある例ではその後の新規に発生した疾患または状態にどんなものがあるかを、logistic 回帰分析にて検討した。

C. 研究結果

1. 対象の背景

今回対象とした 1498 例の閉経後女性の背景について表 1 に示した。平均年齢は約 70 歳の集団であった。これらの対象の生活習慣病有病率を表 2 に示した。骨粗鬆症、高血圧症、高脂肪血症の頻度が高かったが、この年代の女性としてはほぼ一般の女性と同じような分布を示した。

2. 腰痛に合併する生活習慣病について

初診時の腰痛あり例はなし例に比べ、生活習慣病をもつ確率が高いかを検討した。例えば、表 3、4 に示すように腰痛例では高血圧がある例がない例に比べて多く、一方、腰痛あり例は骨粗鬆症をもつものが多かった。しかしこれらの結果は対象の年齢に依存すると考えられたので前述したように対象を中央値付近 (70 歳) で二群にわけ、それぞれの年齢区分における腰痛の有無と生活習慣病の存在の有無を Logistic 回帰分析にて検討した。結果を表 5 に示した。年齢が 70 歳以下で腰痛をもつものは、骨粗鬆症を合併 (Odd' s 1.873, $p < 0.0001$) しやすく、また悪性腫瘍の既往をもつものが多かった (Odd' s 1.776, $p = 0.0346$)。CKD Grade 3 位以下である例は腰痛をもつ確率が低い (Odd' s 0.732, $p = 0.06$) 傾向にあった。一方 70 歳以上の群においては骨粗鬆症のみが腰痛を合併していた (Odd' s 1.719, $p = 0.0010$)。その他の疾患もしくは状態と腰痛との有意な合併はみられなかった。

3. 腰痛に伴う脊椎骨折、亀背、および身長

短縮について

腰痛を有する例において身長短縮、脊椎既存骨折、亀背の有無が有意に高いか否かを二つの年齢群において検討した。表6に示すように、70歳以下群においては3cm以上の身長短縮、脊椎既存骨折、および亀背のいずれも腰痛と有意な association を認めた。一方70歳以上例では身長短縮が有意性を失ったが、脊椎既存骨折および亀背はいずれも有意の association が維持されていた。

4. 腰痛を訴えた患者のその後に生じてくる状態について

経過を観察しえた70歳以下例の591例および70歳以上例の506例について経過中に死亡したもの、移動能力を喪失したもの、および新規の骨折をおこしたものなどについて年齢、骨密度、既存骨折を調整後の腰痛あり例のOdds比を求めた。表7に結果を示す。70歳以下例においては腰痛の存在は死亡、移動能力喪失、および新規骨折のリスクをわずかにおしあげたが、有意ではなかった。しかし70歳以上例においては腰痛は新規骨折のリスクを約2.5倍($p < 0.0001$)におしあげた。すなわち高齢者で腰痛をもつものはもたないものに比べ、新規骨折をおこす確率が約2.5倍高い。

D. 考察

腰痛は骨粗鬆症の代表的な症状であることが改めて示された。腰痛は前期、後期の別なく骨粗鬆症との association が有意にみられ、

骨粗鬆症によくみられる亀背、脊椎既存骨折がどの年代でも腰痛と association していた。腰痛を持っていた例のその後については死亡や移動能力の減少はみられず、新規骨折の有意なリスクであった。

腰痛はありふれた症状であり、色々な疾患で観察されることが多いが、全体としてみると骨粗鬆症の一つの形質であることが示された。

E. 結論

腰痛は閉経後女性では年齢の如何をとわず、骨粗鬆症と関連し、腰痛例からは新規骨折発生が高頻度にみられた。従って、腰痛は骨粗鬆症の代表的形質であることが判明した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the steroid and xenobiotic receptor (SXR) gene (IVS1-579A/G) with bone mineral density. *Geriatrics Gerontol Int*

7:104-109, 2007.

2) Ezura Y, Nakajima T, Urano T, Sudo Y, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Emi M. Association of a single-nucleotide variation (A1330V) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) with bone mineral density in adult Japanese women. *Bone* 40: 997-1005, 2007.

3) Urano T, Shiraki M, Narusawa K, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine* 32: 25-29, 2007.

4) Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in the WISP1 gene with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 25: 253-258, 2007.

5) Tanaka S, Matsuyama Y, Shiraki M, Ohashi Y. Estimating the effects of time-varying treatment. Incidence of fractures among postmenopausal Japanese women. *Epidemiology* 18: 529-536, 2007

表 1 : 対象の背景 (50 歳以上の閉経後女性、n=1498)

項目	平均±SD
年齢, yo	67.1±9.8
YSM, years	17.6±10.7
BMI, Kg/m2	22.5±3.2
LBMD, g/cm2	0.921±0.194
TC, mg/dl	200±37
TG, mg/dl	140±75
HbA1c, %	5.5±0.9
Systolic BP, mmHg	144±24
Diastolic BP, mmHg	84±13
GFR, ml/min/1.73m2	59.3±24

表 2: 対象の生活習慣病有病率

生活習慣病	あり
骨粗鬆症	43.6%
糖尿病	6.8%
高脂血症	39.7%
高血圧症	46.1%
悪性腫瘍	9.9%
CKD grade>3	60.2%

表3:腰痛の有無と骨粗鬆症の有無

	腰痛 あり	腰痛 なし	p
骨粗鬆症 あり	304 (46.6%)	349 (53.5%)	<0.0001
骨粗鬆症 なし	244 (28.9%)	601 (71.1%)	

表4:腰痛の有無と高血圧症の有無

	腰痛 あり	腰痛 なし	p
高血圧症 あり	274 (39.7%)	417 (60.4%)	0.0225
高血圧症 なし	274 (34.0%)	533 (66.1%)	

このような association は背景を補正する必要がある

表5:腰痛に合併する生活習慣病

	Age<70 n=846, p=0.0009			Age≥70 n=652, p=0.0280	
Associate disease	direction	Odds ratio	p	Odds ratio	p
OP	Yes	1.873	<0.0001	1.719	0.0010
DM	Yes	1.051	Ns	1.115	Ns
HL	Yes	1.003	Ns	0.885	Ns
HT	Yes	1.129	Ns	0.942	Ns
Malig	Yes	1.776	0.0346	0.952	Ns
CKD< Grade 3	Yes	0.732	0.0600	0.807	Ns

表 6 : 腰痛の outcome

	Age<70 n=392			Age≥70 n=355	
outcome	direction	Odds ratio	p	Odds ratio	p
Kyphosis	Yes	2.126	0.0161	2.397	<0.0001
Prevalent VFx	Yes	2.816	<0.0001	2.820	<0.0001
BH reduct	<-3cm	0.598	0.0358	0.903	Ns

表 7 : 腰痛の新規 outcome

<70, n=591				≥70, n=506	
outcomes	Direction	Odds ratio	p	Odds ratio	p
Death	Yes	1.022	ns	0.981	ns
Immobil	Yes	1.354	ns	0.828	ns
Inc Fx	Yes	1.413	ns	2.436	<0.0001

表8 : 老年女性における腰痛と生活習慣病の関連

	前期老年者	後期老年者
腰痛との 合併疾患	骨粗鬆症、 悪性腫瘍の既往、 CKD	骨粗鬆症
既存のoutcome	身長短縮	とくに特徴的な ものなし
新規outcome	とくに特徴的な ものなし	新規骨折発生

平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担 研究報告書

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、生活習慣要因および生活習慣病の影響と
相互作用の解明

脊椎変形に関連する遺伝子多型性に関する研究

分担研究者 細井孝之 国立長寿医療センター先端医療部

骨粗鬆症と変形性脊柱症の両者に関連する遺伝子多型性を新しい観点から探求するために、口腔外骨症と全身骨との関連に注目した。口腔外骨症の切除で得られた顎骨組織とその他の疾患のために切除された顎骨組織から骨芽細胞を得て培養した後に DNA を得た。これらについて、全ゲノム SNP タイピングチップと CNV チップによる解析を行い、骨粗鬆症ならびに変形性脊椎症に関連する遺伝子群を見出していく。

A. 研究目的

I. 緒言：これまでの研究内容と本年度の研究に関する背景

脊柱の変形は姿勢の変化や腰背痛を引き起こすことによって罹患者の ADL および QOL を損なうばかりでなく、社会的にも大きな損失をもたらす。脊柱の変形は椎体の圧迫骨折、骨棘形成、椎間板変性、脊柱アラインメントの異常などさまざまな病態を背景としてもたらされる。これらの病態を疾患概念から整理すれば、骨粗鬆症と変形性脊椎症に集約される(図 1)。骨粗鬆症および変形性脊椎症は、

高齢者、特に閉経後女性に多く見られる骨代謝疾患であり、脊柱の変形やこれらの疾患の発症には複数の遺伝要因と環境要因が関連している。われわれは候補遺伝子の多型性を用いて疾患の遺伝的素因を検討してきたが、その中で γ -glutamylcarboxylase(GGCX) 遺伝子におけるアミノ酸置換を起こす一塩基置換多型(single nucleotide polymorphism, SNP)である R325Q (CGA>CAA, dbSNP:rs699664) が高齢女性の骨密度と関連があることを見出し報告した(Bone. 2007 Feb;40(2):451-6.)。平成 18 年度はこの遺伝子多型性と骨量との関連を確認するとともに脊椎変形との関連を検討し、

本研究班分担報告書において報告した。さらに GGCX の活性に必要なビタミンであるビタミン K の摂取状況が、骨代謝関連ビタミン K 依存性蛋白質であるオステオカルシンの gla 化に及ぼすことも見出し論文化した (J Nutritional Science and Vitaminology 53:419-425, 2007)。これらの検討についてはさらに対象数を増すことによって検証を続けている。

今年度は骨粗鬆症と変形性脊柱症の両者に関連する遺伝子多型性を別の観点から探求するために新たな試みを開始した。この研究の背景としては、分担研究者(細井)が世界に先駆けて報告した、口腔外骨症(表 1)と全身の骨量との関連がある。すなわち、口腔外骨症を有する閉経後女性の腰椎ならびに大腿骨頸部の骨量が、口腔外骨症を有さない対照に比較して有意に高い (J Bone Miner Metab 2002) (図 2)。また、このころより注目されている遺伝子として LRP 5 遺伝子がある。この遺伝子におけるある突然変異は高骨密度を、他の突然変異が低骨密度をもたらすことが報告された。興味深いことに高骨密度に関連する突然変異を有する者はすべて口腔外骨症を持っていた。このように口腔外骨症と全身骨との関連は注目すべき事象であり、すでに関連する遺伝子の一つが見出されているが、(家族例でなく)一般の集団における分子機序を説明するためには更なる検討が必要であると考え、今研究が立案された。

II. 研究目的：外骨症発症に関連する SNP ならびに CNV (copy number repeat) を検出する。

B. 研究方法

a. 対象

症例群は東京都老人医療センター歯科口腔外科に入院中または通院中の外骨症患者で、患部摘出予定の患者のうち文書による同意を得た成人とする。ただし除外基準にあてはまらない者。対照群は骨切手術患者、完全埋伏歯患者、歯槽整形術患者、歯科インプラント術患者のいずれかで、文書による同意を得た健常成人。

b. 解析方法

- ①摘出した組織より骨芽細胞を選択的に培養し、培養細胞の各種刺激に対する RNA の発現を検討する。
- ②培養細胞より抽出した DNA: 培養細胞から DNA を抽出する。抽出した DNA を用いて、全ゲノム SNP タイピングチップ (317000 箇所) と CNV チップ (55000 箇所) による検索をおこなう。
- ③本研究については研究参加施設での倫理審査を受け承認済みである。

C. 研究結果 D. 考察

現在、症例群 6 例と対照群 3 例についてサンプルが取得され、骨芽細胞の培養が進められている。チップ解析に要する DNA 量を確保するためにさらに培養を続ける必要があり、DNA 量が確保され次第、解析に供することができるよう準備を整えた。LRP 5 遺伝子の common polymorphism と一般集団における骨量との間に有意な相関があることは共同研究者らが報告しているところである。LRP 5 遺伝子

が重要な入力系の一部を構成している Wnt シグナル系の遺伝子がひろい上げられる可能性もあるが、あらたな骨粗鬆症ならびに変形性脊椎症関連の遺伝子群がみだされることが期待される。

E. 結論

骨粗鬆症と変形性脊柱症の両者に関連する遺伝子多型性を新しい観点から探求するために、口腔外骨症と全身骨との関連に注目した研究を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) Goseki-Sone M, Maruyama R, Sogabe N, Hosoi T
Effects of dietary lactose on long-term high-fat-diet-induced obesity in rats.
Obesity 2007 Nov;15(11):2605-13

図1

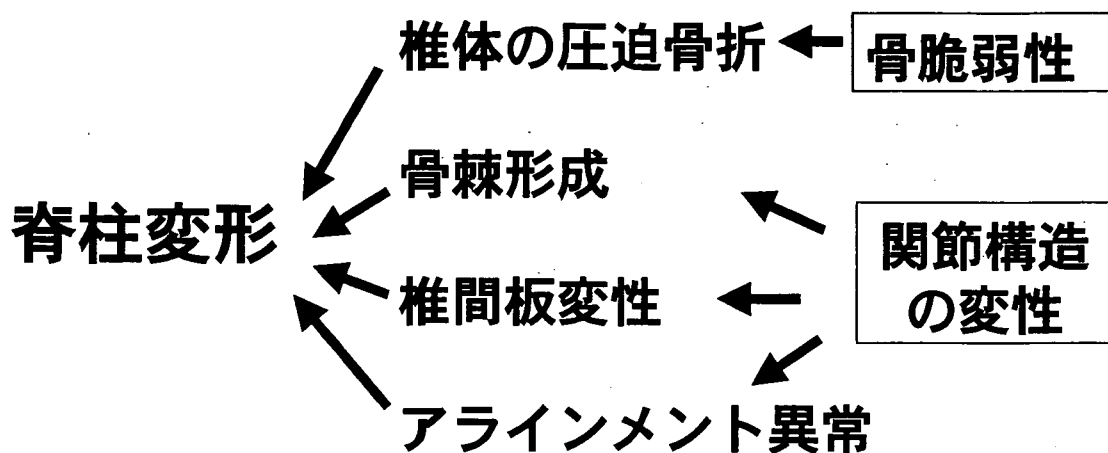


図2 口蓋隆起の有無とBMDの関連 (Hosoi et. al 2002 in JBMM)

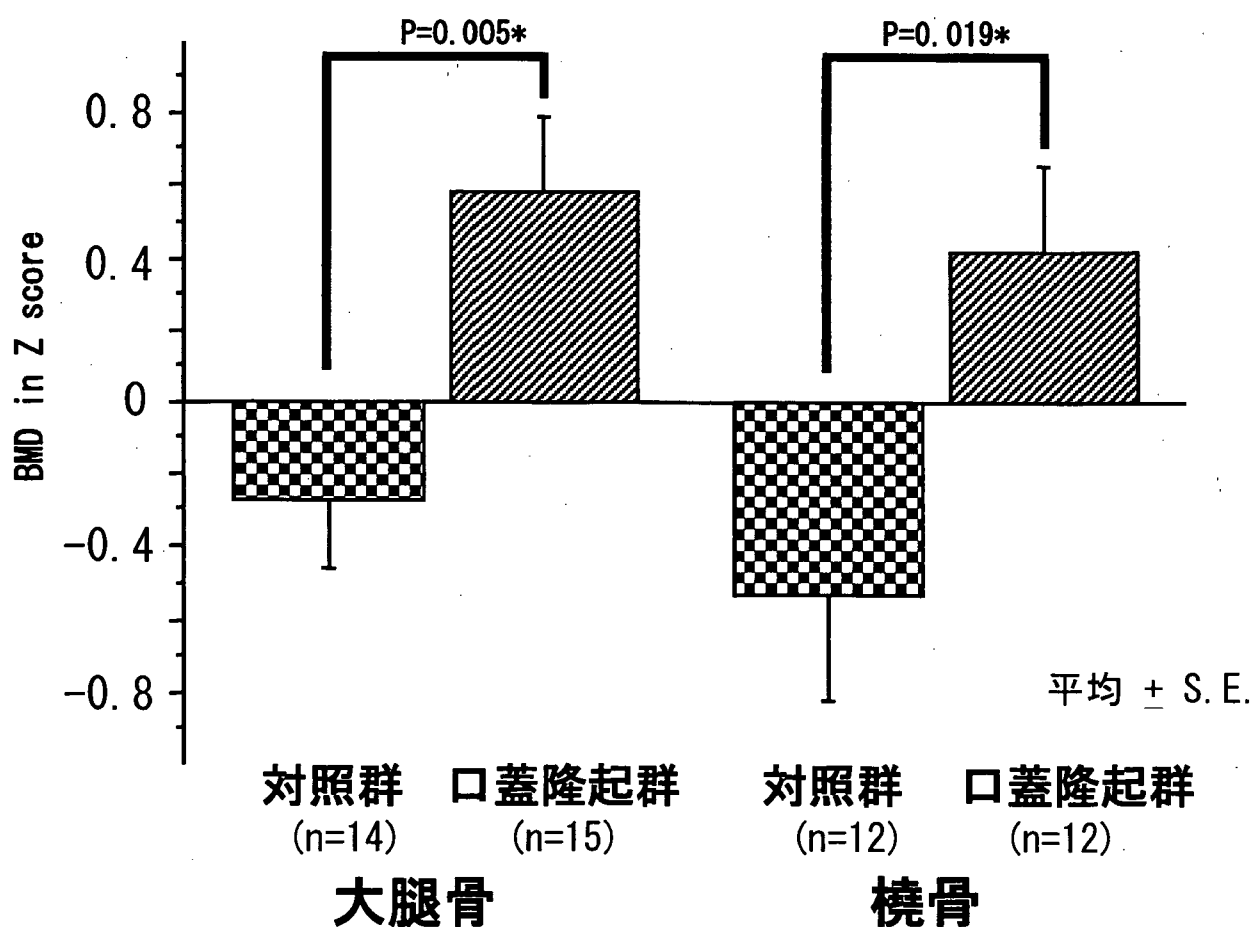


表 1

口腔内外骨症

oral exostosis

Torus Palatinus and Torus Mandibularis

- 下顎骨や口蓋骨に発症する外発性の骨増生。
- 50歳台以降に好発し、経年的に増加。
- 遺伝的背景も指摘されている

平成19年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担 研究報告書

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、生活習慣要因および生活習慣病の影響と
相互作用の解明

高齢者の脊柱変形と躯幹短縮における生活機能低下の実態解明と予防法の開発
(脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート)

分担研究者 井上 聡 東京大学大学院医学系研究科抗加齢医学講座 客員教授

高齢者の脊柱変形発症に関与する遺伝的素因に関しては十分な理解がなされていない。そこで本研究では骨芽細胞や軟骨細胞の増殖と分化において主要な役割を担う Insulin-like growth factor I (IGF-I) シグナル伝達に関与する遺伝子群と変形性腰椎症との関連に関して一塩基置換遺伝子多型(SNP)を用いた解析を行った。その結果、IGF-I の受容体の一つである IGF-I 受容体(IGF1R)のイントロン 1 にある SNP が脊柱変形のパラメーターの一つである椎間板狭小化と有意に相関することを発見した。今後これら遺伝子をはじめとする IGF-I シグナル伝達因子を標的とした変形性脊椎症の診断法ならびに治療薬が開発されることが期待される。

A. 研究目的

高齢者の脊柱変形とそれに伴う疼痛は高齢者の ADL ならびに QOL を大きく損なう。したがって、本疾患の原因解明を行うことは老人医療において重要な意義を有する。その一方で、これらの遺伝的素因に関しては十分な理解がなされていない。昨年までに我々は Wnt 経路の LRP5、WISP1 をはじめとする複数の候補遺伝子と脊柱変形の関連を調べて有意な結果を得てきた。本研究では近年、骨芽細胞や軟骨細胞の増殖と分化において主要な役割を果たしていることが明らかにされた細胞内シ

グナルである IGF-I シグナル伝達において重要な役割を果たす IGF-I 受容体(IGF1R)と変形性腰椎症との関連に関して一塩基置換遺伝子多型(SNP)を用いた解析を行った。

B. 方法

1. IGF1R 受容体と変形性腰椎症

日本人非血縁閉経後女性 434 名を対象として末梢血 DNA を抽出し、IGF-I シグナル伝達調節因子であるヒト IGF1 受容体(IGF1R)遺伝子における遺伝子多型に関して、Taqman PCR 法

を用いて genotype の分類を行い、SNP を決定した。対象者の胸腰椎 X 線写真を撮影し、変形性脊椎症のパラメーター(椎間板狭小、骨棘形成、終板硬化)を評価した。骨密度ならびに各種臨床データに関しても同時に測定し、得られたデータに関し統計学的な解析を行った。

C. 結果

1. IGF-I 経路と変形性腰椎症

IGF-I シグナルに対して受容体として働く 1 型 IGF-I 受容体(IGF1R)遺伝子のイントロン 1 に存在する SNP(IVS1+14488C>G, rs11247361)と変形性脊椎症の各パラメーター(骨棘形成、終板硬化、椎間板狭小化)を検討した。434 名の日本人閉経後女性を対象として遺伝子型を決定したところ、この SNP は CC 型が 144 名、GC 型が 229 名、GG 型が 61 名であった。表 1 に示したようにバックグラウンドデータ(年齢、身長、体重、BMI)と各群間において有意差はなかった。Kruskal-Wallis 解析の結果、この SNP は変形性脊椎症の各パラメーターの中で椎間板狭小化と有意に相関した(Fig 1, Table 1, $P=0.0051$)。ANOVA 解析においても同様に椎間板狭小化と有意に相関した(表 1, $P=0.015$)。

脊椎変形は年齢、身長、体重の影響を受けることが知られているため、次に我々はこれら因子に IGF1R の遺伝子型を加えて、椎間板狭小化に与える影響に関してステップワイズリグレッション解析による検討を行なった。その結果これらの因子の中で年齢と IGF1R 遺伝子型が有意に椎間板狭小化スコアと相関した(表 2)。

さらに、我々は年齢補正を行なった後に、IGF1R 遺伝子 SNP(IVS1+14488C>G, rs11247361)の遺伝子型と椎間板狭小化スコアとの相関を解析した。本解析においては対象者を G アレルを有する群(GG or GC 群)と G アレルを有さない群(CC 群)とに分けた。本解

析において G アレルを有する群(GG or GC)では椎間板狭小化を 2 椎体間もしくはそれ以上有する人数が有意に多かった(表 3) ($P=0.0042$, オッズ比=1.84)。IGF1R 遺伝子の本 SNP において G アレルを有する群(CG+GG)と G アレルを有さない群(CC)との 2 群間での比較を行なった。椎間板狭小化を複数有する群($n=223$)においては複数有さない群($n=211$)と比較し、CC 群の頻度が有意に低かった。椎間板狭小化を 3 個以上の脊椎で有する群($n=140$)と有さない群($n=294$)との比較でも同様に、CC 群の頻度が有意に低かった(表 3) ($P=0.0033$, オッズ比=0.49)。以上より IGF1R 遺伝子上の SNP が脊椎における椎間板狭小化と相関することが示された。

D. 考察

1. IGF-I 経路と変形性関節症との関連

IGF-I 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、IGF-I シグナルの受容体として機能する IGF1R の遺伝子変異は胎内ならびに生後の発達障害を引き起こすことが報告されている。また IGF1R 遺伝子上の SNP は寿命や脳血管性認知症の発症との相関も報告されており個体の老化との関連でも注目されている。IGF-I シグナルは関節軟骨細胞の増殖、分化、アポトーシスといった細胞機能に大きな影響を与えることが細胞ならびに *in vivo* モデルで示されており、関節における代謝ならびに関節疾患との関連が注目されてきた。今回、我々は IGF1R の一塩基置換遺伝子多型性(SNP)が変形性脊椎症と有意に相関することを見出した。欧米のグループからは IGF1R のリガンドである IGF-I 遺伝子のプロモーター領域における SNP が変形性関節症と有意に相関することが報告されている。IGF-I/IGF1R シグナル

伝達因子は多数同定されており IGF-I や IGF1R のみならず、他の因子に関しても脊椎変形を規定する遺伝子マーカーが存在する可能性がある。

今までに我々は Wnt-b カテニンシグナル伝達因子である LRP5 のエクソン 2 に存在するアミノ酸変異を伴う SNP (Q89R) が変形性脊椎症におけるパラメータ (骨棘形成、椎間板狭小、終板硬化) の中で骨棘形成と有意な相関があることを報告した (Urano et al, *Spine*, 2007)。さらに Wnt-LRP シグナル伝達因子の一つである WISP-1 は変形性脊椎症におけるパラメータの中で終板硬化と有意な相関があることを報告した (Urano et al, *J. Bone Miner. Metab.*, 2007)。今回、我々は IGF1R が変形性脊椎症におけるパラメータの中で椎間板狭小化と有意な相関があることを報告した (Urano T et al. *Spine*, *in press*)。以上より変形性脊椎症の各パラメータは異なった遺伝子により制御されている可能性が示唆された。

現在、我々は 55-83 歳の閉経後女性約 250 名の DNA を用いて、ヒト遺伝子上の 5 万 SNP について遺伝子型を決定しつつある。これら SNP と変形性脊椎症の指標 (椎間板狭小、骨棘形成、終板硬化) との相関解析を行ない、脊椎変形を制御する候補遺伝子を現在探索している。本解析によって着目された候補遺伝子については対象者数を増やし再解析を行なうことで脊椎変形規定遺伝子の候補遺伝子を選定を行なう予定としている。今後、これらの解析により変形性脊椎症における Wnt-LRP5 シグナル、変形性脊椎症における IGF-I シグナルに加えて、新たな高齢者の脊椎変形を規定する遺伝子マーカーや治療薬の応用や開発が期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S: Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine* (in press)
2. Horie-Inoue K, Inoue S: Steroid and xenobiotic receptor mediates a novel vitamin K2 signaling pathway in osteoblastic cells. *J Bone Miner Metab* 26, 9-12, 2008.
3. Urano T, Shiraki M, Narusawa K, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S: Q89R polymorphism in the LDL receptor-related protein 5 gene is associated with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *Spine* 32, 25-29, 2007.
4. Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S: Association of a single nucleotide polymorphism in the WISP1 gene with spinal osteoarthritis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 25, 253-258, 2007.
5. Ezura Y, Nakajima T, Urano T, Sudo Y, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Emi M: Association of a single-nucleotide variation (A1330V) in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene (LRP5) with bone mineral density in adult Japanese women. *Bone* 40, 997-1005, 2007.
6. Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S: Vitamin K2 induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells. *J Mol Endocrinol* 39, 239-247, 2007.

7. Usui T, Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S: Association of a single nucleotide polymorphism in Wnt10b gene with bone mineral density. *Geriatric Gerontol Int* 7, 48-53, 2007.
 8. Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushima-Irie M, Mizoi L, Yoshida H, Okano T, Nakamura T, Suzuki T, Inoue S, Orimo H, Ouchi Y, Hosoi T: A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Glu) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone* 40, 451-456, 2007.
 9. Takayama K, Kaneshiro K, Tsutsumi S, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Ijichi N, Ouchi Y, Shirahige K, Aburatani H, Inoue S: Identification of novel androgen response genes in prostate cancer cells by coupling chromatin immunoprecipitation and genomic microarray analysis. *Oncogene* 26, 4453-4463, 2007.
 10. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Inoue S: Increased expression of Estrogen-Related Receptor alpha (ERRalpha) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. *Int J Cancer* 120, 2325-2330, 2007.
 11. Ijichi N, Ikeda K, Horie-Inoue K, Yagi K, Okazaki Y, Inoue S: Estrogen-related receptor alpha modulates the expression of adipogenesis-related genes during adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 358, 813-818, 2007.
 12. Kumagai J, Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Blumberg B, Inoue S: Cytochrome P450 2B6 is a growth-inhibitory and prognostic factor for prostate cancer. *Prostate* 67, 1029-1037, 2007.
 13. Ikeda M, Inoue S, Muramatsu M, Minatogawa Y: Characterization and identification of a steroid receptor-binding protein, SRB-RGS. *Biol Pharm Bull* 30, 1056-1064, 2007.
 14. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S: Association of a single nucleotide polymorphism in the steroid and xenobiotic receptor (SXR) gene (IVS1-579A/G) with bone mineral density. *Geriatric Gerontol Int* 7, 104-109, 2007.
 15. Suzuki T, Urano T, Miki Y, Moriya T, Akahira J, Ishida T, Horie K, Inoue S, Sasano H: Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Sci* 98, 644-51, 2007.
 16. Mori K, Horie-Inoue K, Kohda M, Kawasaki I, Gehlbach PL, Awata T, Yoneya S, Okazaki Y, Inoue S: Association of the *HTRA1* gene variant with age-related macular degeneration in the Japanese population. *J Hum Genet* 52, 636, 2007.
 17. Fujita M, Sugama S, Nakai M, Takenouchi T, Wei J, Urano T, Inoue S, Hashimoto M: Alpha-synuclein stimulates differentiation of osteosarcoma cells: Relevance to downregulation of proteasome activity. *J Biol Chem* 282, 5736-5748, 2007.
 18. Gack MU, Shin YC, Joo CH, Urano T, Liang C, Sun L, Takeuchi O, Akira S, Chen Z, Inoue S, Jung JU: TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature* 446, 916-921, 2007.
2. 学会発表
【国際学会】
1. Horie-Inoue K, Takayama K, Inoue S: Common and differential responses to steroid hormones via their receptor-binding sites in human genome

identified by chromatin immunoprecipitation-based tiling array. (2007.3.22-27) Keystone Symposia, Steamboat Springs, Colorado, USA.

2. Horie-Inoue K, Ichikawa T, Inoue S: Vitamin K2 induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells. (2007.4.28-5.2) 9th European Congress of Endocrinology, Budapest, Czech.

3. Horie-Inoue K, Takayama K, Inoue S: Steroid hormone receptors potentially share common DNA binding site in human genome revealed by chromatin immunoprecipitation-based tiling array. (2007.5.2-5.5) "Nuclear Receptors: Structure and Function in Health and Disease" Nuclear Receptor EMBO Conference 2007, Gardone Riviera, Lake Garda, Italy.

4. Azuma K, Horie K, Sakai R, Hayashi S, Ouchi Y, Inoue S: ER alpha-HDAC6 complex at plasma membrane mediates rapid tubulin deacetylation as a novel nongenomic estrogen action. (2007.6.2-5) The Endocrine Society's 97th annual meeting, Toronto, Canada.

5. Horie-Inoue K, Ikeda K, Inoue S: Systemic identification of novel estrogen-regulated mitochondrial genes through the combination of bioinformatics and functional analysis of consensus estrogen response elements. (2007.8.5-10)

"Assembly of the Mitochondrial Respiratory Chain" FASEB Summer Research Conferences, Tucson, AZ, USA.

6. Horie-Inoue K, Takayama K, Inoue S: ChIP-on-chip analysis reveals novel glucocorticoid response genes adjacent to genomic binding sites for steroid hormone receptor in osteoblastic cells. (2007.9.16-19) American Society of Bone and Mineral Research 29th Annual Meeting,

Honolulu, Hawaii, USA.

7. Horie-Inoue K, Takayama K, Inoue S: Common and differential responses to steroid hormones via their cognate receptor-binding sites in human genome. (2007.10.28-11.1) 21st International Mammalian Genome Conference, Kyoto, Japan.

【国内学会】

1. 井上聡: [招待講演] ビタミン K/SXR、エストロゲン/ER: 核内受容体と骨粗鬆症 -生活習慣病と関連疾患の分子機構: 核内受容体と生活習慣病- (2007.4.13) 第 273 回 CBI 学会研究講演会 (東京)

2. 井上聡: [特別講演] ビタミン K の新しい作用メカニズム (2007.5.11) 骨粗鬆症学術集会 (名古屋)

3. 井上聡: [シンポジウム] -核内レセプターと糖脂質代謝の最前線- エストロゲン・エストロゲン関連レセプター(ER/ERR)とエネルギー代謝 (2007.6.14-16) 第 80 回日本内分泌学会学術集会 (東京)

4. 浦野友彦、臼井貴彦、大内尉義、井上聡: 骨芽細胞における細胞周期制御因子とビタミン D シグナルとのクロストークによる分化・老化・増殖制御機構 (2007.7.7) 東京骨関節フォーラム (東京)

5. 井上聡: ゲノム医学-基礎から未来医療へ- 老年病のゲノム医学 (2007.7.27) 第 5 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)

6. 白木正孝、浦野友彦、黒田龍彦、田中司郎、宮尾真理子、斎藤充、井上聡: MTHFR 多型 (C677T) と骨密度の骨折発生に関する交互作用 (2007.7.19) 第 25 回日本骨代謝学会学術集会 (大阪)

7. 今澤由紀子、津久井通、井上聡: エストロゲンシグナルにおける軟骨代謝作用: II 型コラーゲンプロモーターを利用した ER alpha および ER beta コンディショナルトランスジェニックマウスの解析 (2007.7.19) 第 25 回日本骨代謝学会学術集会 (大阪)

8. Inoue S: Novel Vitamin K action via transcriptional regulation. (2007. 8. 24) 4th Meeting of Bone Biology Forum (Shizuoka, Japan)
9. 古谷武文、猪狩勝則、小竹茂、井上永介、浦野友彦、井上聡、南家由紀、八子徹、小橋川剛、市川奈緒美、原まさ子、戸松泰介、山中寿、鎌谷直之: LRP5 遺伝子多型と女性 RA 患者における新規骨折の関連; 大規模前向き観察研究 (IORRA) を用いた解析より (2007. 9. 12-15) 日本人類遺伝学会第 52 回大会 (東京)
10. 井上聡: [特別講演] ビタミン K の新しい作用機構 (2007. 9. 21) 生体キノン研究会第 6 回講演会 (東京)
11. Inoue S: [特別講演関連 Symposium] Estrogen responsive genes in the growth control of breast tumors. (2007. 10. 3-5) 第 66 回日本癌学会学術総会 (横浜)
12. 井上聡: [シンポジウム] 骨関節疾患の遺伝学 骨粗鬆症のゲノム医学 (2007. 11. 14-16) 第 9 回日本骨粗鬆症学会 (東京)
13. 井上聡: [イブニングセミナー] 骨におけるビタミン K の作用メカニズム - Gamma カルボキシル化による蛋白修飾と核内受容体を介する転写制御 (2007. 11. 14-16) 第 9 回日本骨粗鬆症学会 (東京)
14. 浦野友彦、臼井貴彦、天野均、高橋勝彦、大内尉義、井上聡: ビタミン D 受容体は細胞周期制御因子 p57^{Kip2} と複合体を形成し骨形成を制御する (2007. 11. 14-16) 第 9 回日本骨粗鬆症学会 (東京)
15. 東浩太郎、浦野友彦、大内尉義、井上聡: 骨芽細胞におけるグルココルチコイド応答遺伝子の探索 (2007. 11. 14-16) 第 9 回日本骨粗鬆症学会 (東京)
16. 井上聡: [Workshop] 脂溶性ビタミンの分子生物学 - ビタミン K の骨における新しい作用メカニズム (2007. 12. 11-15) BMB2007 (第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会) (横浜)

表1 IGF1R遺伝子のイントロン1に存在する遺伝子多型 (IVS1+14488C>G, rs11247361) の遺伝子型と臨床データとの相関解析

Items	Genotype (mean ± SD)			P value (ANOVA)	P value (Kruskal-Wallis)
	CC	GC	GG		
対象人数	144	229	61		
年齢 (years)	65.0 ± 9.2	66.3 ± 8.5	67.1 ± 10.6	NS	NS
身長 (cm)	150.8 ± 6.1	150.1 ± 6.3	150.3 ± 6.1	NS	NS
体重 (kg)	50.6 ± 7.4	49.5 ± 8.1	50.6 ± 8.7	NS	NS
BMI	22.3 ± 2.8	21.8 ± 3.0	22.6 ± 3.2	NS	NS
終板硬化スコア	0.40 ± 0.86	0.35 ± 0.83	0.43 ± 1.04	NS	NS
骨棘形成スコア	5.69 ± 3.68	5.31 ± 3.44	6.10 ± 3.58	NS	NS
椎間板狭小化スコア	1.63 ± 1.70	2.13 ± 1.82	2.26 ± 1.89	0.015	0.0051

BMI; body mass index, NS; not significant

表2 椎間板狭小化を規定する4つの要因(年齢、体重、身長、IGF1R SNP)を用いたステップワイズリグレッション解析の結果

Factors	F value			s.r.c.
	Step 0	Step 1	Step 2	Step2 (R ² =0.103)
Intercept	523	11.7	13.2	-2.323
IGF1R SNP genotypes (CC=0, GC, GG=1)			5.7	0.110
年齢		43.1	40.4	0.291
体重		not selected		
身長		not selected		

s.r.c.; standard regression coefficient

表3 年齢補正を行なった椎間板狭小化とIGF1R SNPとの相関解析
(GG and GC (n=290) vs. CC (n=144))

Severity of disc narrowing	OR	95%CI	P value
One or more disc narrowing (n=342) versus no disc narrowing (n=92)	1.36	0.83-2.23	0.21
Two or more disc narrowing (n=223) versus less (≤1) disc narrowing (n=211)	1.84	1.21-2.79	0.0042
Three or more disc narrowing (n=140) versus less (≤2) disc narrowing (n=294)	2.04	1.27-3.29	0.0033

OR：オッズ比, 95%CI：95%信頼区間

図1. IGF1R 遺伝子のイントロン1に存在する遺伝子多型 (IVS1+14488C>G, rs11247361) の遺伝子型と脊椎変形パラメーターとの相関解析

