

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

骨粗鬆症治療薬である Bisphosphonate 製剤が骨質に及ぼす影響

分担研究者 斎藤 充 東京慈恵会医科大学整形外科講師

近年、骨粗鬆症に伴う骨強度の低下には骨密度低下のみならず骨質の低下が関与していることが明らかにされてきている。骨粗鬆症治療薬である Bisphosphonate 製剤は、亢進した骨のリモデリングを抑制し、骨密度を増加させ、骨の微細構造を改善することにより骨折防止効果をもたらすことが明らかにされている。興味深いことに腰痛改善効果や脊柱変形防止効果、それに伴う ADL 改善が確認されている。すなわち Bisphosphonate 剤による骨格の健康管理は健康寿命を延ばすという意味においても重要な意味合いをもっている。しかし近年、Bisphosphonate 長期投与により骨のリモデリングを長期間抑制すると、骨の新陳代謝が抑制されるため古い骨単位が増加しかえって脆弱にする可能性が指摘されている。そこでビーグル犬に対して臨床用量を超えた量の Bisphosphonate 製剤を 3 年間投与し骨質分析を行ったところ、コラーゲンの成熟度が増加しており、過度の老化を誘導しないことが明らかとなった。臨床の現場においては骨代謝マーカーなどで過度のリモデリング抑制に注意を払えば骨質の低下を惹起しないと考えられる。

A. 研究目的

現在、臨床の現場において Bisphosphonate 製剤はすでに 5 年以上の内服症例も増加して

おり、長期投与による薬剤の影響を十分明らかにする必要がある。骨の強度は骨密度と骨質に依存している。骨質因子のうち材質を規定する石灰化度、コラーゲン架橋、マイクロ

ダメージはリモデリングによって制御され互いに密接に関わり合っている。そこで、本研究ではリモデリング抑制剤である Bisphosphonate が材質 3 因子に対していかなる影響を及ぼすのかを検討した[1]。

B. 研究方法

健常ビーグル犬 29 頭(1 歳齢)を、vehicle 群、Incadronate disodium の低用量群 (0.3mg/kg/day, 経口投与：臨床用量の 2.5 倍)あるいは高用量群 (0.6mg/kg/day, 経口投与：同 5 倍)に分け、3 年間連日投与し肋骨皮質部を採取し、新たに確立した骨質評価法を用いて解析した[2, 3]。すなわち、骨は密度勾配分画法により新旧骨単位に分画した後、Ca、Pi 含有量を測定すると共に、コラーゲンの生理的架橋 (未熟型: dihydroxylysinoxorleucine: DHLNL, hydroxylysinoxorleucine: HLNL, lysinoxorleucine: LNL, 成熟型: pyridinoline: PYD, deoxypyridinoline: DPD) 、および老化架橋である Advanced glycation end products (Pentosidine) を測定した。これらの架橋パラメータをもとにして、コラーゲン成熟指数(成熟型/未熟型)を定義し評価に加えた。さらに、種々の材質パラメータと骨強度との相関も解析した。

C. 研究結果

低比重(若い骨単位)および高比重分画(古い骨単位)のCa、Pi含有量はBisphosphonate 剤の用量依存性に増加した。架橋分析の結果、Bisphosphonate群では未熟架橋が減少、成熟架橋は増加しており成熟指数は高値を示した。またPentosidine量はBisphosphonate剤の用量依存的に有意に増加し老化指数も高値を示した。これらの傾向は若い骨単位である低比重分画に比べ古い骨単位である高比重分画で顕著であった。またリモデリングの指標である骨活性化頻度 (Activation frequency) と架橋パラメータとの相関を求めたところ、成熟架橋量、成熟指数、Pentosidine量、Ca、Pi含有量は、有意な正の相関を示した。また、マイクロダメージの発生に、PentosidineとCa含有量の増加が有意な説明変数として抽出された。これらの材質因子は材質強度の指標であるタフネスを低下させることなく構造強度である。

D. 考察

3 年間の Incadronate 投与では、皮質の石灰化度が増加していたが、リモデリング抑制により骨基質の life span が長くなる結果、生理的架橋は未熟型から成熟型への転換が増加し、さらには、時間依存的に形成されていく老化架橋 Pentosidine の増加が認められた。本実験系では、Bis 剤の用量依存性にマイクロ

ダメージも蓄積することから、架橋パターンや石灰化度の変化との相関を解析したところ、マクロダメージ発生の説明変数として石灰化度と、Pentosidine 量が抽出されてきた。このことからミクロレベルでの材質特性（石灰化度、コラーゲン架橋）は互いに密接に関わり合いながら、よりマクロの材質因子であるマイクロダメージの発生を規定していることが明らかとなった。しかし、今回の検討では、材質強度であるタフネスは低下していなかったことから、Pentosidine の増加やマイクロダメージの増加といった材質強度にマイナスの要素は、成熟架橋や石灰化度の上昇というプラスの側面で凌駕されたものと考えられる。臨床において Bisphosphonate を長期間用いる場合には、極度の低代謝回転状態が長期に継続しないように代謝マーカーなどを持ちいて経過観察することが望ましいと考える。

E. 結論

Bisphosphonate 製剤はリモデリングを抑制し骨質を変化させるが、骨強度の低下をもたらすことはない。

参考文献

1. Saito M, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Marumo K. Collagen maturity, glycation induced pentosidine, and mineralization are increased following 3-years treatment of incadronate in dogs.

Osteoporosis International 2008, , in press

2. Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N. Single column high - performance liquid chromatographic - fluorescence detection of immature, mature and senescent cross-links of collagen.

Analytical Biochemistry 1997;253:26-32

3. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka K. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporosis International*, 2006;17:986-995

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito M, Sohsi S, Tanaka T, Fujii K. Intensity-related differences in collagen post-traslational modification in MC3T3-E1 osteoblasts after exposure to low and high intensity pulsed ultrasound.

Bone 2004;35:644-655

2. Saito M, Fujii K, Tanaka T, Soshi S. Effect of low- and high-intensity pulsed

- ultrasound on collagen post-translational modifications in MC3T3-E1 Osteoblasts. *Calcified Tissue International* 2004;75:384-385.
3. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka K. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporosis International*, 2006;17:986-995.
4. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in the spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporosis International*, 2006; 17:1514-1523.
5. Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcified Tissue International*, 2006; 79:160-168.
6. Yoshida M, Funasaki H, Saito M, Kajitani K, Fujii K. Pathologic gene expression in adhesive subacromial bursae of human shoulder. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2003;412:57-64.
7. Marumo K, Saito M, Mamagishi T, Fujii K. The ligamentization process in human anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellae and hamstring tendon - A biochemical study - . *American Journal of Sports Medicine* 2005; 33:1166-73.
8. Shraiki M, Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Fukunaga M, Nakamura T. Non-enzymatic Collagen Cross-links Induced by Glycooxidation (Pentosidine) Predicts Vertebral Fractures. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2008;26:93-100
9. Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, Kashima T, Amizuka N, Li M, Saito M, Fukuda K, Nishiyama T, Kitajima S, Saga Y, Fukayama M, Sata M, Kudo A. Periositin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *Journal of Experimental Medicine*, 2008 Jan 21; [Epub ahead of print].
10. Saito M, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Marumo K. Collagen maturity, glycation induced pentosidine, and mineralization are increased following 3-years treatment of incadronate in dogs. *Osteoporosis International 2008, in press*
11. 斎藤充, 曾雌茂, 藤井克之. Secondary mineralization (第2次石灰化) 骨粗鬆症治療, 2004, 3(2), 166-169.
12. 斎藤充, 藤井克之. 骨粗鬆症治療のニューパラダイムー骨質をめぐるー *CLINICAL CALCIUM*, 2005, 15(6), 939-945

13. 斎藤充. 糖尿病での骨質劣化機構 (低代謝回転骨による骨質劣化機構について). *CLINICAL CALCIUM*, 2006, 16(8), 1287-1295
 14. 斎藤充. 特集「大腿骨頸部骨折の危険因子と予防」-骨質と大腿骨頸部骨折-*CLINICAL CALCIUM*, 2006, 16(8), 1287-1295
 15. 斎藤充. 特集「骨粗鬆症最前線」トピックス: コラーゲン代謝と骨粗鬆症クリニシャン, 2006, 554, 119-120.
 16. 斎藤充. コラーゲン架橋代謝からみた骨質-ビタミン D 充足の重要性 Osteoporosis Japan 2006;14:907-908.
 17. 斎藤充. 骨質と骨基質. -特集. 骨質と骨粗鬆症 -. 骨粗鬆症治療, 2007, 6, 25-32.
 18. 斎藤充. 特集「骨質」-骨質関連因子. コラーゲン架橋-. *THE BONE*, 2007, 21, 53-58
 19. 斎藤充. ビタミンK 2 製剤の今日的意義と役割-骨質 (コラーゲン). *Pharma Medica*, 2007;25(suppl.), 39-46.
 20. 斎藤充. 「Bisphosphonate III」-骨ミネラルとコラーゲン架橋に及ぼす影響-. *THE BONE*, 2007, 21, 39-42
 21. 斎藤充. 新しい骨疾患治療薬の骨粗鬆症治療への応用-ビタミン B6 製剤-. 骨粗鬆症治療, 2007;6, 44-50
 22. 斎藤充. 骨粗鬆症治療のグローバルスタンダード-骨基質からみた骨強度と骨質-. *ホルモンと臨床*, 2007;55, 31-36
 23. 斎藤充. 特集「新時代の骨粗鬆症学」-コラーゲン架橋構造-. *日本臨床*, 2007, 増刊号, 209-213
 24. 斎藤充. 骨質から見た骨粗鬆症ガイドライン. *医薬ジャーナル*, 2007;43, 132-133
 25. 斎藤充. 特集「ビタミンと骨」-ビタミン B と骨-. *THE BONE*, 2008; 22, 47-52
2. その他の出版物
 1. 斎藤充. 骨折患者の骨組織. 石灰化度よりコラーゲン代謝に差. *メディカル・トリビューン*. Vol. 37, no. 36 (9月2日号), p14-15, 2004
 2. 斎藤充. 関節リウマチ患者では骨コラーゲン構造が老化型の「悪玉」多い. *日経 BP*, 7月22日号, 2005
 3. 斎藤充. 最前線の医師たち. 骨質を考慮した骨粗鬆症治療 *Medicament News*, 2月15日号, 2006
 4. 骨質研究会 (伊東昌子, 池田恭治, 網塚憲夫, 中野貴由, 斎藤充) 骨の健康診断に新指標-症状の把握正確に *日経新聞*, 4月24日号, 2006
 5. 骨質研究会 (伊東昌子, 池田恭治, 網塚憲夫, 中野貴由, 斎藤充) 新たな骨医療の実現に向け「骨質研究会」が発足-学際的な連携を強化し骨質指標の臨床応用を目指す- *日経 BP*, 4月25日号, 2006
 6. 斎藤充. 生活習慣病と骨粗鬆症の接点-コラーゲンの架橋異常が糖尿病骨折の要因に-. *メディカル・トリビューン*. Vol. 40, no. 39 (9月27日号), p41, 2007
 7. 斎藤充. 骨粗鬆症に新治療. -骨粗鬆症と骨質- *読売新聞, 最新医療*. 10月12日号, 2007
 8. 斎藤充. コラーゲン代謝からみた「骨質」

の低下と生活習慣病との接点. メディカル・トリビューン, 10月18日号, 2007,

9. 斎藤充. 骨折リスクとしての骨コラーゲンの劣化と動脈硬化関連因子との接点-骨質評価と骨質治療への可能性-

日経メディカル, 12月特別編集版, 12月10日号, p58-59, 2007

3. 学会発表

1. Saito M, Soshi S, Ishioka N, Tanaka T, Ushiku C. Hypergravity and low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) accelerate in vitro osteogenic matrix accumulation in marrow stromal cell / three dimensional beta-tricalcium phosphate composites. The 52nd Annual Meeting of American Orthopaedic Research Society, 2006年3月19日, Chicago, U.S.A.

2. Saito M, Marumo K, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Manabe K, Iwata K. Long-term treatment of incadronate increases degree of mineralization, collagen maturity, and non-enzymatic collagen cross-link, pentosidine, in dog rib. The 53rd Annual Meeting of American Orthopaedic Research Society, 2007年3月19日, San Diego, U.S.A.

3. Saito M, Marumo K, Mori S, Mashiba T, Komatsubara S, Manabe K, Iwata K. Non-enzymatic collagen cross-links, pentosidine, predicts vertebral fractures. The 6th Combined Meeting of U.S.A., Japan, Europe, and Canada, Orthopaedic Research

Society, 2007年10月19日, Hawaii, U.S.A.

4. 斎藤充, 丸毛啓史. シンポジウムテーマ: 骨粗鬆症の過去・現在・未来. ビスフォスフォネートによるリモデリング抑制がコラーゲンの架橋形成と石灰化度に及ぼす影響-新たな骨質評価系を用いた検討- 第8回日本骨粗鬆症学会総会: 2006年10月14日. 東京

5. 斎藤充, 丸毛啓史. シンポジウムテーマ: 低出力超音波刺激の基礎と臨床. 骨芽細胞のコラーゲン架橋形成に及ぼす影響 第10回 超音波骨折治療研究会: 2007年1月20日. 大阪

6. 斎藤充, 丸毛啓史. シンポジウムテーマ: 生活習慣病と骨疾患骨コラーゲン代謝からみた生活習慣病と骨粗鬆症の接点 第25回 日本骨代謝学会: 2007年7月19日, 大阪

7. Mitsuru Saito (国際シンポジウム) シンポジウムテーマ: Bone research in Pacific rim Roles of collagen cross-links in bone 第25回 日本骨代謝学会: 2007年7月20日, 大阪

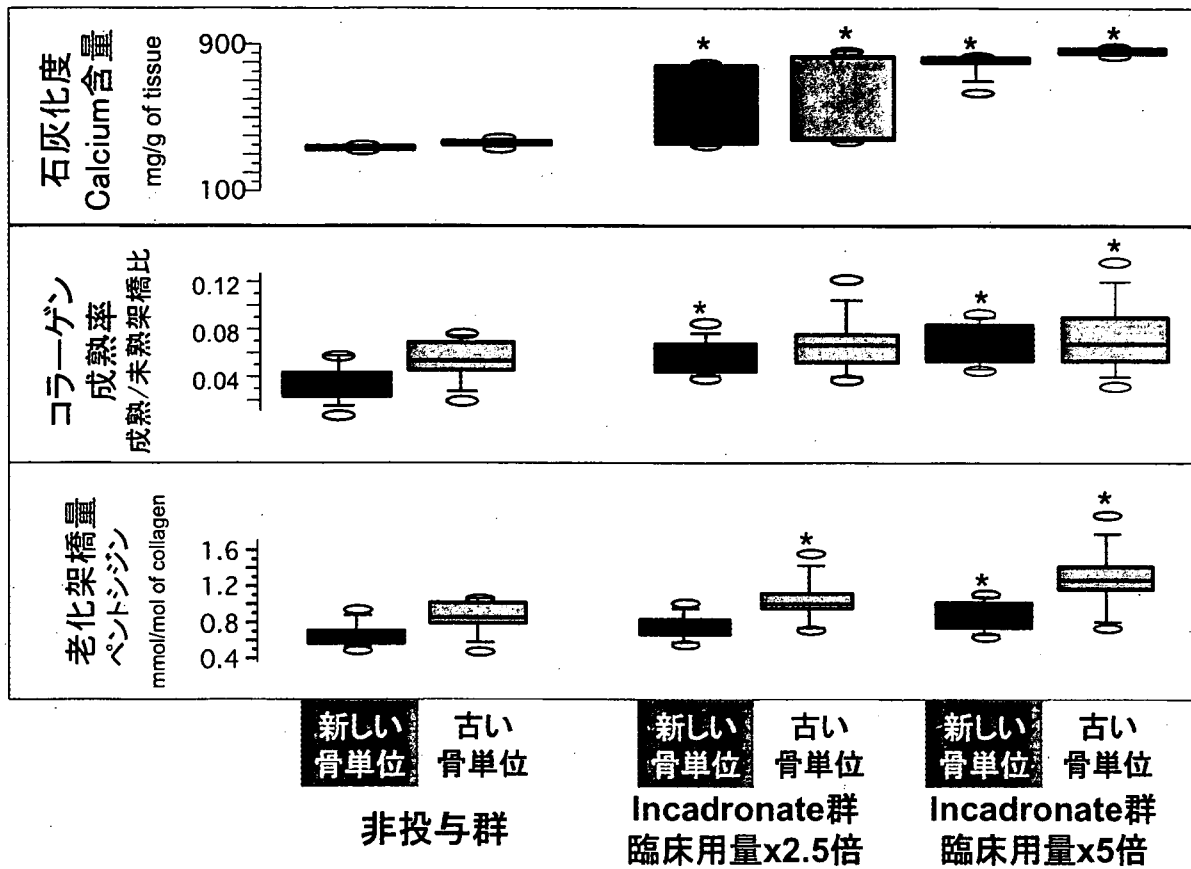
8. 斎藤充. シンポジウムテーマ: 骨粗鬆症と栄養素ホモシステイン(葉酸, ビタミンB12, ビタミンB6)の骨折リスクへの影響 第9回 日本骨粗鬆症学会: 2007年10月16日, 東京

9. 斎藤充, 丸毛啓史. シンポジウムテーマ: 靭帯骨接合部・移植腱癒合とLIPUSの効果. ヒト再建 ACL 由来細胞のコラーゲン架橋形成

に対する LIPUS の効果. 第 11 回 超音波骨折
治療研究会 : 2008 年 1 月 19 日. 大阪

10. 斎藤充, 伊東昌子, 丸毛啓史. パネルデ
ィスカッションテーマ : 運動器の再生. 骨折
治癒. 骨折治癒過程の骨質 (材質・構造特性)
に及ぼす活性型ビタミン D3 およびアレンドロ
ネートの効果—ラット卵巣摘出モデルでの検
討—. 第 22 回 日本整形外科学会基礎学術
集会 : 2007 年 10 月. 浜松

図1 ビーグル犬に対するビスフォスフォネート投与が骨質に及ぼす影響

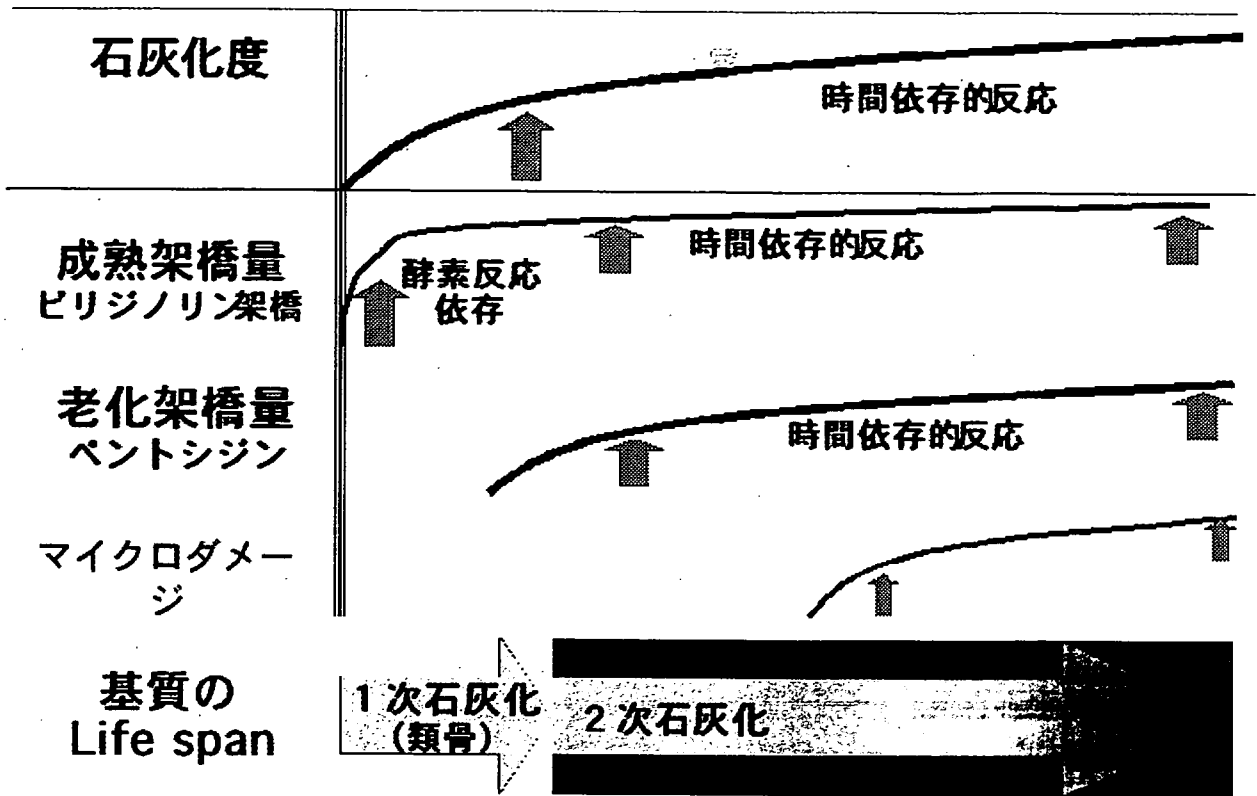


ビスフォスフォネート剤として臨床用量の2.5倍~5倍量のIncadronateを3年間連日投与した後、骨を採取し、新旧の骨単位に別けてコラーゲン架橋とミネラル分析を行った

- a. カルシウム含有量 (組織乾燥重量中のカルシウム量)
- b. コラーゲンの成熟度 (成熟架橋/未熟架橋比)
- c. コラーゲンの老化架橋量 (AGEs 架橋 : ペントシジン)

* p<0.05 : 非投与群の同一分画との比較 (文献1より)

図2 コラーゲンの架橋形成とミネラル化に及ぼすビスフォスフォネートの影響



酵素反応に依存する生理的架橋の形成はビスフォスフォネートの影響を受けないが、基質のライフスパンに依存して増加する老化架橋や石灰化度は、ビスフォスフォネート投与によって増加する。(文献1より)

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
H Kinoshita, K Nakagawa, K Narusawa, M Goseki-Sone, M Fukushi-Irie, L Mizoi, H Yoshida, T Okano, T Nakamura, T Suzuki, S Inoue, H Orimo, Y Ouchi, T Hosoi	A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene(Arg 325 Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women.	Bone	40	451-456	2007
H Otomo, A Sakai, S Uchida, S Tanaka, M Watanuki, S Moriwaki*, S Niida*, T Nakamura	Flt-1 tyrosine kinase-deficient homozygous mice result in decreased trabecular bone volume with reduced osteogenic potential.	Bone	40	1494-1501	2007
H Hirasawa, S Tanaka, A Sakai, M Tsutsui, H Shimokawa, H Miyata, S Moriwaki, S Niida, M Ito, T Nakamura	ApoE Gene Deficiency Enhances the Reduction of Bone Formation Induced by a High-Fat Diet Through the Stimulation of p53-Mediated Apoptosis in Osteoblastic Cells.	Journal of Bone and Mineral Research	22	1020-1030	2007
T Oshige, A Sakai, Y Zenke, S Moritani, T Nakamura	A Comparative Study of Clinical and Radiological Outcomes of Dorsally Angulated, Unstable Distal Radius Fractures in Elderly Patients : Intrafocal Pinning Versus Volar Locking Plating.	Journal of Hand Surgery (Am.)	32	1385-1392	2007
Kawasaki M, Onaka T, Saito J, Hashimoto H, Suzuki H, Otsubo H, Fujihara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y	Effects of the short chain sugar acid 2-buten-4-olide on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal and adjuvant-induced arthritic rats.	Journal of Neuroendocrinology	19	54-65	2007
H Kawaguchi, S Jingushi, T Izumi, M Fukunaga, T Matsushita, T Nakamura, K Mizuno, T Nakamura, K Nakamura	Local Application of Recombinant Human Fibroblast Growth Factor-2 on Bone Repair : A Dose - Escalation Prospective Trial on Patients with Osteotomy.	Journal of Orthopaedic Research	25	480-487	2007
Y Takahashi, H Ohnishi, K Oda, T Nakamura	Bilateral acetabular fractures secondary to a seizure attack caused by antibiotic medicine.	Journal of Orthopaedic Science	12	308-310	2007
M Kawasaki, J Saito, H Hashimoto, H Suzuki, H Otsubo, H Fujihara, H Ohnishi, T Nakamura, Y Ueta.	Induction of the galanin-like peptide gene expression in the posterior pituitary gland after acute osmotic stimulus in rats.	Neuroscience Letters	419	125-130	2007
N Masunari, S Fujiwara, Y Nakata, E Nakashima, T Nakamura	Historical height loss, vertebral deformity, and health-related quality of life in Hiroshima cohort study.	Osteoporosis International	18	1493-1499	2007
N Yoshimura, H Kinoshita, T Takijiri, H Oka, S Muraki, A Mabuchi, H Kawaguchi, K Nakamura, T Nakamura	Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life : the Miyama study	Osteoporosis International	19	21-28	2007
Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Johansson H, Kania JA.	Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAXTM).	Osteoporosis International	in press		

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Gluer C et al.	The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women.	Osteoporosis International	18	1033-0146	2007
Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, Nakamura K.	Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic.	Journal of Orthopedics Science	12	317-320	2007
Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, Kim H, Yoshida Y, Iwasa H, Sugiura M, Furuta T	Association between change in bone mineral density and decline in usual walking speed among Japanese community elderly women during 2-year follow-up.	Journal of American Geriatrics Society	55	240-244	2007
Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, Kim H, Yoshida Y, Iwasa H et al	Concomitant lower serum albumin and vitamin D levels are associated with decreased objective physical performance among Japanese community-dwelling elderly.	Gerontology	53	322-328	2007
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.	Journal of Bone and Mineral Metablism	25	253-258	2007
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
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.	Journal of molecular endocrinology	39	239-247	2007
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
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
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.	International journal of cancer	120	2325-2330	2007
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

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
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
Ikeda M, Inoue S, Muramatsu M, Minatogawa Y	Characterization and identification of a steroid receptor-binding protein, SRB-RGS.	Biological & pharmaceutical bulletin	30	1056-1064	2007
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
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 science	98	644-651	2007
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.	Journal of human genetics	52	636	2007
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.	Journal of Biological Chemistry	282	5736-5748	2007
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
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
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
Goseki-Sone M, Maruyama R, Sogabe N, Hosoi T	Effects of dietary lactose on long-term high-fat-diet-induced obesity in rats.	Obesity	15	2605-2613	2007
中村利孝	OSTEO-illustrated 骨折の治癒過程	BONE CARE	4	2-4	2007
中村利孝	特集「骨質」⑤骨リモデリング	THE BONE	21	67-71	2007
中村利孝	1.骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版 1.ガイドラインの概要	THE BONE	21	297-299	2007
中村利孝	特集:骨折の絶対リスクとWHOガイドライン WHOガイドラインと骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版	CLINICAL CALCIUM	17	1022-1028	2007
中村利孝	特集:副甲状腺と骨 骨粗鬆症治療における副甲状腺ホルモンの位置づけ	CLINICAL CALCIUM	17	1823-1829	2007

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
中村利孝	骨粗鬆症と代謝性骨疾患へのアプローチ その1 骨粗鬆症の診断と治療の進めかた 実地診療の 指針	Medical Practice	24	400-407	2007
中村利孝	骨質と骨のリモデリング	骨粗鬆症	6	15-19	2007
中村利孝	大腿骨近位部BMD測定マニュアル はじめに	Osteoporosis Japan	15	360	2007
中村利孝	第5回骨粗鬆症QOLフォーラム 骨粗鬆症におけ るQOL評価の重要性と今後の展開について	Osteoporosis Japan	15	520-523	2007
田中清・萩野浩・原田敦・石井光一・ 楊鴻生・五来逸雄・藤原佐枝子・古川 雅一・後藤勲・井野節子・西村周三・ 太田博明・白木正孝・中村利孝	骨粗鬆症における薬物療法に関する医療経済評 価	Osteoporosis Japan	15	695-699	2007
中村利孝	骨粗鬆症の予防と治療 ～ガイドラインからみた臨 床への維持～	PHYSICIAN'S THERAPY MANUAL	8	3-4	2007
中村利孝	骨粗鬆症の予防と治療～ガイドラインからみた臨 床への期待～	PTH 最新の疾患別治療マニ ュアル	4	1-2	2007
中村利孝	ラロキシフェンの骨折防止効果のEBM ～メタアナ リシスの結果から～	SERM	5	36-41	2007
中村利孝	骨・関節疾患における疼痛管理～慢性腰痛と日常 の生活習慣～	クリニカ	34	36-41	2007
中村利孝	巻頭言：高齢者のQOL・ADLを考える ～骨粗鬆 症～	実験治療	686	56-60	2007
布施好史・大西英生・大隈 暁・後藤 誠・田中伸哉・中村利孝	拘縮を残さず回復した特異性股関節軟骨融解症 の一例	整形・災害外科	50	353-360	2007
田中伸哉・酒井昭典・中村利孝	関節軟骨の基質破壊とADAMTS5の役割	整形・災害外科	50	726-727	2007
平澤英幸・田中伸哉・酒井昭典・中村 利孝	分子レベルからみた整形外科疾患—シリーズVII Apolipoprotein Eと骨芽細胞のアポトーシス	整形・災害外科	50	1058-1059	2007
中村英一郎・成澤研一郎・清水建詞・ 中村利孝・樋口律子・龍本みお・色川 正貴	イエットと運動の介入は肥満者の腰痛とQOLを改 善したRCTによる介入調査	整形外科と災害外科	56	308-309	2007
松本英彦・内田宗志・山口将則・森寺 邦隆・大西英生・田中伸哉・中村利孝	膝関節複合靭帯損傷に対して治療を行った一例	整形外科と災害外科	56	680-681	2007
中村利孝	第2章 疾患を知る 骨粗鬆症	調剤と情報	13	61-64	2007
成澤研一郎・中村利孝	総説 骨粗鬆症脊椎骨折	日本脊椎骨髄病学会雑誌	17	663-676	2007
中村利孝	アレンドロン酸ナトリウム週1回製剤	日本病院薬剤師会雑誌	43	413-416	2007
中村利孝	特集 骨粗鬆症—診断・治療の最前線 骨粗鬆症 の薬物療法と薬剤選択	日本医師会雑誌	136	291-295	2007
中村利孝	II副作用概論 薬効群別副作用 骨粗鬆症治療薬	日本臨牀	65	304-310	2007
中村利孝	I総説 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン～ 2006年改訂の意義～	日本臨牀	65	29-34	2007

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
黒田龍彦・白木正孝・宮川信明・細井孝之・中村利孝・太田博明・福永仁夫・折茂肇	新時代の骨訴訟症学 骨折予防を見据えて 最近の大規模臨床試験(含む進行中)の概要～A-TOP(Adequate Treatment of Osteoporosis)研究会/JOINT-02	日本臨牀	65	271-274	2007
成澤研一郎・吉田英世・鈴木隆雄・中村利孝	XV.QOL 高齢女性のADL, QOLに及ぼす脊柱変形の影響	日本臨牀	65	566-569	2007
中村利孝	骨の健康管理と骨折予防を見据えて 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006の意義	人間ドック	15	695-699	2007
中村利孝	特集:TNFファミリーの分子リウマチ学～基礎から臨床へ～ RANKL/RANKの骨・関節疾患への関与	分子リウマチ	4	36-41	2007
中村利孝	特集:冬季における高齢者の診療 冬季における各種疾患の診療の実際 腰痛・神経痛	臨床と研究	35	28-30	2007
中村利孝	骨粗鬆症の治療と予防 ～整形外科の立場から～	臨床検査	51	615-619	2007
藤原佐枝子	脆弱性骨折を巡る諸問題	The Bone	21	23-27	2007
藤原佐枝子	骨量測定よりみた骨折リスク評価	Osteoporosis Japan	15		2007
藤原佐枝子	骨粗鬆症Q&A	骨粗鬆症治療	6	172-173	2007
藤原佐枝子	骨粗鬆症による骨折危険因子:国際的動向とわが国における検討	The Bone	21	301-303	2007
藤原佐枝子	骨粗鬆症の頻度・発症原因・危険因子	臨床検査	51	275-580	2007
藤原佐枝子	骨粗鬆症がQOL・ADLに及ぼす影響	実験治療	686	7-10	2007
藤原佐枝子	メタ・アナリシス	骨粗鬆症治療	6	68-69	2007
藤原佐枝子	HOのFRATと骨折リスクの知見	日本臨床	65	265-58	2007
藤原佐枝子	骨粗鬆症の有病率	どの部位の骨密度を使うか	65	117-120	2007
藤原佐枝子	相対骨折リスクから絶対骨折リスクの評価へ	ホルモンと臨床	10	929-933	2007
橋本淳、高田信二郎、中塚喜義、吉村典子、楊鴻生、大野一幸、矢部啓夫、阿部哲士、寺田正樹、残間雅秋、福永仁夫、森井浩世、吉川秀樹	日本骨粗鬆症学会 骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会報告 わが国における骨パジェット病の有病率と臨床的特徴	Osteoporosis Jpn	15	241-245	2007
高田信二郎、橋本淳、中塚喜義、吉村典子、楊鴻生、大野一幸、矢部啓夫、阿部哲士、寺田正樹、残間雅秋、福永仁夫、森井浩世、吉川秀樹	日本骨粗鬆症学会 骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会報告 骨Paget病の診断と治療ガイドライン委員会成果報告	Osteoporosis Jpn	15	246-249	2007
吉村典子、岡敬之、村木重之、阿久根徹、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三	骨粗鬆症の発生率と骨代謝マーカー、内因性ホルモンとの関連:漁村コホート10年間の追跡	Osteoporosis Jpn	16	in press	
吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、鈴木隆雄、山本精三、川口浩、中村耕三	変形性関節症の疫学研究	日整会誌	81	17-21	2007

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
青柳 潔	地域在住中高年女性における新規椎体骨折とQOL. 第5回骨粗鬆症QOLフォーラム パネルディスカッション: 椎体変形とQOL1.	Osteoporosis Japan	15	22-24	2007
斎藤 充	骨質と骨基質. -特集. 骨質と骨粗鬆症-	骨粗鬆症治療	6	25-32	2007
斎藤 充	特集「骨質」-骨質関連因子. コラーゲン架橋-	THE BONE	21	53-58	2007
斎藤 充	ビタミンK2製剤の今日的意義と役割-骨質(コラーゲン)	Pharma Medica	25	39-46	2007
斎藤 充	「Bisphosphonate III」-骨ミネラルとコラーゲン架橋に及ぼす影響-	THE BONE	21	39-42	2007
斎藤 充	新しい骨疾患治療薬の骨粗鬆症治療への応用-ビタミンB6製剤-	骨粗鬆症治療	6	44-50	2007
斎藤 充	骨粗鬆症治療のグローバルスタンダード-骨基質からみた骨強度と骨質-	ルモンと臨床	55	31-36	2007
斎藤 充	特集「新時代の骨粗鬆症学」-コラーゲン架橋構造-	日本臨床	増刊	209-213	2007
斎藤 充	骨質から見た骨粗鬆症ガイドライン	医薬ジャーナル	43	132-133	2007
斎藤 充	特集「ビタミンと骨」-ビタミンBと骨-	THE BONE	22	47-52	2007