

- K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional induction of SOX9 by NF- $\kappa$ B subunit p65 during chondrogenesis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
14. Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional regulation of type X collagen by Runx2: Molecular network underlying chondrocyte hypertrophy causing osteoarthritis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  15. Ota N, Takaishi H, Takito J, Kimura T, Okada Y, Matsuzaki K, Yasuda H, Kawaguchi H, Toyama Y: Osteoprotegerin negatively regulates chondroclast formation and recruitment in endochondral ossification. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  16. Yano F, Ikeda T, Saito T, Ogata N, Takeda S, Kimura A, Ohba S, Kugimiya F, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI: Runx1, co-activator of Sox5, Sox6 and Sox9 (the Sox trio) regulates chondrogenic differentiation. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  17. Igawa K, Yamamoto K, Ohba S, Ogasawara T, Kugimiya F, Chikazu D, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, Tomizuka K, Chung UI: Development of novel mini-tetrapod bone fillers. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  18. Ikeda T, Kawaguchi H, Saito T, Kan A, Yano F, Ushita M, Kawasaki Y, Nakamura K, Chung UI: p63 plays a central role in cartilage development by directly regulating key genes for chondrogenesis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  19. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, Muneta T: Intra-articular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin prevents cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  20. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K: Is osteoporosis related to future incidence of osteoarthritis over 10 years, or vice-versa? 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  21. Muraki S, Yoshimura N, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine and its association with pain: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  22. Kawaguchi H: Cartilage differentiation and osteoarthritis. 19th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular Cell Biology (Symposium: Cartilage and Bone). 2007. 10. 18-19 (Seoul, Korea).
  23. Kawaguchi H: Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair. The 6th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies. 2007. 10. 20-24 (Honolulu, Hawaii, USA).
  24. Kawaguchi H: Transcriptional regulation of cartilage degeneration from a mouse OA model (invited lecture). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12. 6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  25. Kan A, Ikeda T, Saito T, Ushita M, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Identification of sorting nexin 19 as a novel chondrogenic factor by a real-time fluorescence monitoring cell line ATDC5-S2RD5 (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12. 6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  26. Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba

- S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional induction of type X collagen expression and hypertrophic differentiation of chondrocytes by Runx2 during osteoarthritis progression (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12. 6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
27. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis: the ROAD study (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12. 6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  28. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, and Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs by a novel computer-assisted system. 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12. 6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  29. Fukui N, Ikeda Y, Ohnuki T, Tanaka N, Ishida S, Yamane S, Mitomi H, Hikita A, Yamamoto S, Katsuragawa Y, Suzuki R. Identification of possible regulatory molecules for chondrocyte anabolism in osteoarthritic cartilage. 2007 World Congress on Osteoarthritis. Ft. Lauderdale, FL, USA. December 2007.
  30. Katsuragawa Y and Fukui N. Change of human menisci in osteoarthritis. 2007 World Congress on Osteoarthritis. Ft. Lauderdale, FL, USA. December 2007.
  31. Hikita A, Suzuki R, Tohma S, Tanaka S, Fukui N. Identification of TNF- $\alpha$  shedding enzyme in macrophages. ASBMR 29<sup>th</sup> Annual Meeting. Honolulu, HI, USA. September, 2007.
  32. Ochi M: Cartilage regeneration-novel approach. XXV Arthroscopy Spanish association Congress. 2007. 5. 16, Sevilla, Spain.
  33. Ochi M: Emerging Technologies. 6<sup>th</sup> BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2007. 5. 30, Florence, Italy.
  34. Ochi M: Tissue Engineering of Cartilage for Clinical Defect. 6<sup>th</sup> BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2007. 5. 31, Florence, Italy.
  35. Ochi M: Clinically Related Cartilage Engineering. 6<sup>th</sup> BIENNIAL ISAKOS CONGRESS. 2007. 5. 31, Florence, Italy.
  36. Ochi M: Emerging technology for cartilage repair. The 1st Stockholm Arthroscopy Conference. 2007. 9. 7, Stockholm, Sweden.
  37. Ochi M: Chondrocyte transplantation, Japanese experience. Finish 2<sup>nd</sup> Knee Arthroscopy Course. 2007. 9. 10, Tampere, Finland.
  38. Ochi M: Cartilage repair. Clinical results after transplantation of tissue-engineered cartilage and distraction arthroplasty. Annual Fall Congress of the Korean Arthroscopy Association. 2007. 10. 5, Seoul, Korea.
  39. Ochi M: Cartilage repair -Basic research-. Annual Fall Congress of the Korean Arthroscopy Association. 2007. 10. 5, Seoul, Korea.
  40. Ochi M: Tissue engineering for cartilage defects-present status and future direction. RCOST Annual Meeting. 2007. 10. 20, Pattaya, Thailand.
  41. Ochi M: Cartilage repair. RCOST Annual Meeting. 2007. 10. 21, Pattaya, Thailand.
  42. Ochi M: Emerging technology of tissue engineering for cartilage repair. 2008 Annual Meeting of Formosa Association of Regenerative Medicine. 2008. 2. 23, Taipei, Republic of China.
  43. Ochi M: How will we treat articular cartilage injuries in athletes in the future? Current trend in Sports Medicine. AAOS 75<sup>th</sup> Annual Meeting. 2008. 3. 9, San Francisco, U. S. A
  44. Kazunori Kawaoka, Light-induced Gene and Drug Delivery by Supramolecular Nanocarrier, 3rd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2007), Amsterdam RAI, The Netherlands, 2007. 4. 24.
  45. Kazunori Kawaoka, Engineered Supra-macromolecular Assemblies as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, Ratner Symp: workshop on Polymers in Medicine and Biology, the Sonoma Valley (Hilton Hotel, Santa Rosa, CA), 2007. 6. 19, 2007. 6. 15
  46. Kazunori Kawaoka,

- Multimolecular-Assembly of Smart Block Copolymers as Nanocarriers for Gene and Drug Delivery, GelSympo2007, 東京大学, 2007. 8. 7
47. Kazunori Kawaoka, Engineered supra-macromolecular assemblies as nanocarriers for gene and drug delivery, The 3rd SBE International Conference on Bioengineering and Nanotechnology (ICBN 2007), Biopolis, Singapore, 2007. 8. 13, 招待講演
48. Kazunori Kawaoka, Nanocarriers for Gene and Drug Delivery Advances in Tissue Engineering 2007, 15th Annual Short Course, in Duncan Hall, Rice University, Houston, Texas, 2007. 8. 18
49. Kazunori Kawaoka, Supramolecular nanocarriers assembled from block copolymers for gene and drug delivery, Polypeptide and Protein Materials, the 234th ACS National Meeting, Westin Boston Waterfront, Boston, 2007. 8. 21, 招待講演
50. Kazunori Kawaoka, Supramolecular assemblies of smart block copolymers for nanomedicine, Xiangshan Science Conference on Functional Supramolecular Systems: Self-assembly and Nanotechnology 2007, FRAGRANT HILL HOTEL in Beijing, 2007. 10. 22, 招待講演
51. Sasho T, Nakagawa K, Nagashima R. Gene Profile Analysis of Subchondral Bone of Osteoarthritic Knee (7th World Congress on Cartilage Repair International Society, 2007. 9. 29-10. 2 ワルシャワ, ポーランド)
52. Sasho T, Ogino S, Nakagawa K, et al. Spontaneous Haemarthrosis of the knee: etiology and treatment. (6<sup>th</sup> ISAKOS biennial Congress フィレンツェ, イタリア 2007. 5. 27-31)
53. Sasho T, Nakagawa K, Wada Y. Irregularity of condyle on MRI determines the clinical outcome of arthroscopic procedure. (World Congress on osteoarthritis 2007. 12. 5-12. 9, フォートローダレル, USA)
54. Nagashima R, Sasho T, Nakagawa K, et al. Gene expression profiling of human knee osteoarthritic subchondral bone. (54<sup>th</sup> Orthopaedic Research Society, サンフランシスコ USA)
55. Nakagawa K, Sasho T, Arai M, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on the metabolism of articular chondrocytes in osteoarthritis patients. (54<sup>th</sup> Orthopaedic Research Society, サンフランシスコ USA)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 【国内出願】
- 特願出願 2007-260191  
 発明者：京本政之、石原一彦、中村耕三、川口造、高取吉雄、茂呂徹  
 発明の名称：生体適合性および低摩擦性部材及びそれを用いた人工関節並びにその製造方法  
 出願者：日本メディカルマテリアル株式会社、国立大学法人東京大学  
 出願日：2007年10月3日
- 特願出願 2007-303389  
 発明者：茂呂徹、中村耕三、川口造、石山典幸、石原一彦、金野智浩、科研製薬  
 発明の名称：組織癒着および関節拘縮防止材  
 出願者：国立大学法人東京大学、科研製薬  
 出願日：2007年11月22日
- 特許出願  
 培養関節軟骨細胞の表現型維持に関する新規の方法（特許出願中）  
 発明者：福井尚志
- 特許出願 2006-54332  
片岡一則、山崎裕一、高江誓司  
 核酸内包高分子ミセル複合体
- 特許出願 2006-54327  
片岡一則、山崎裕一、アルニダ アンワール、張祐銅、西山伸宏  
 核酸内包高分子ミセル複合体
- 【国際出願】
- 「低摩耗性摺動部材及びそれを用いた人工関節」  
 出願国：国際出願（出願国未定）  
 発明者：京本政之、茂呂徹、石原一彦、金野智浩、中村耕三、高取吉雄、川口造、高玉博朗、近藤誠、山脇昇、二塚健  
 出願者：日本メディカルマテリアル株式会社、茂呂徹、石原一彦、金野智浩、中村耕三、高取吉雄、川口造、高玉博朗  
 PCT出願：PCT/JP2007/51923  
 出願日：2007. 2. 5

「生体材料、及びそれを用いた人工関節並びに  
その製造方法」

出願国：国際出願（出願国未定）

発明者：京本政之、石原一彦、茂呂徹、岩崎泰  
彦、茂呂徹、中村耕三、高取吉雄、

川口浩、金野智浩

出願者：日本メディカルマテリアル株式会社、  
国立大学法人東京大学、

国立大学法人東京医科歯科大学

PCT 出願：PCT/ JP2007/ 56235

出願日：2007. 3. 6

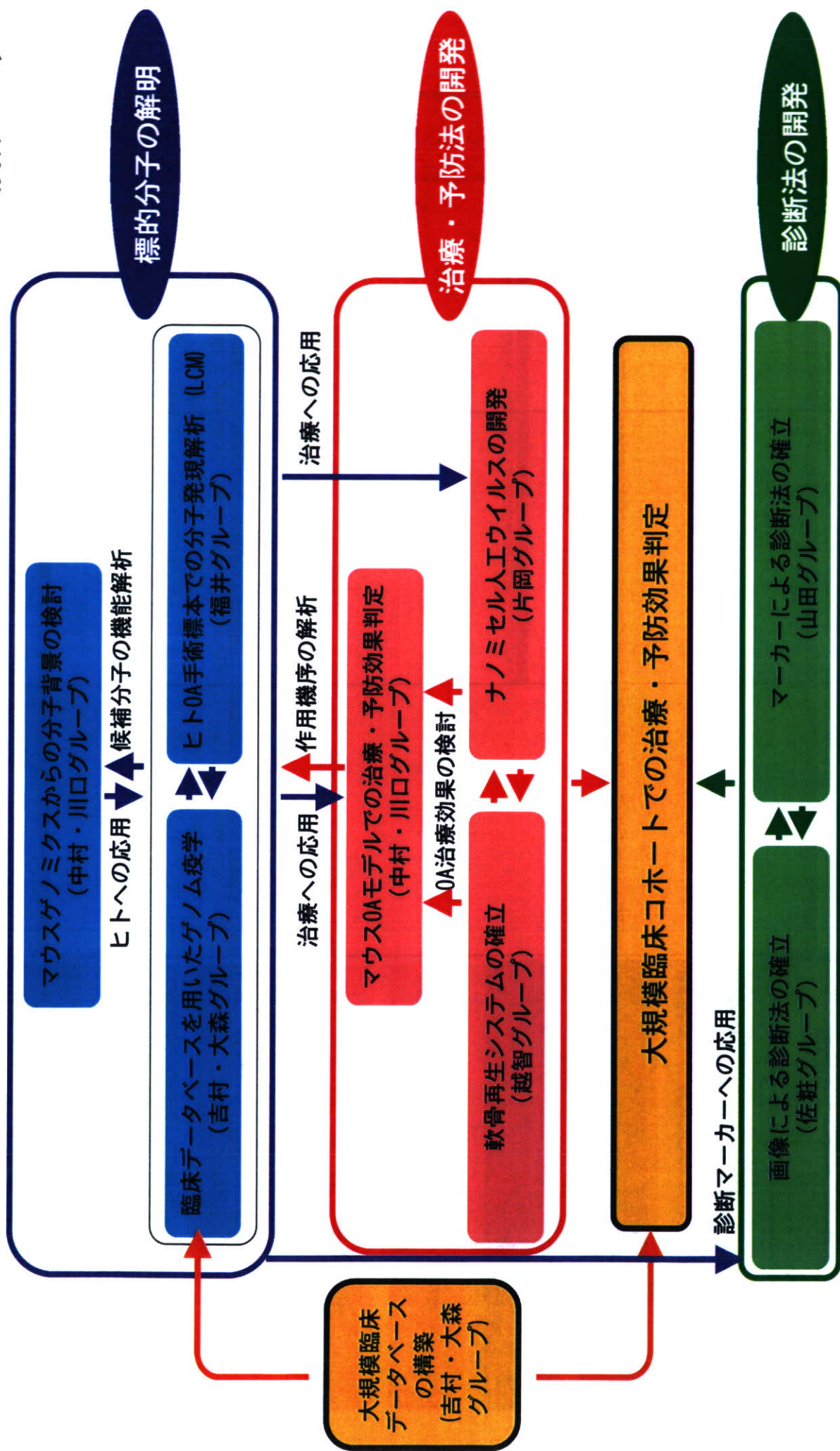


図1. 研究の全体構成



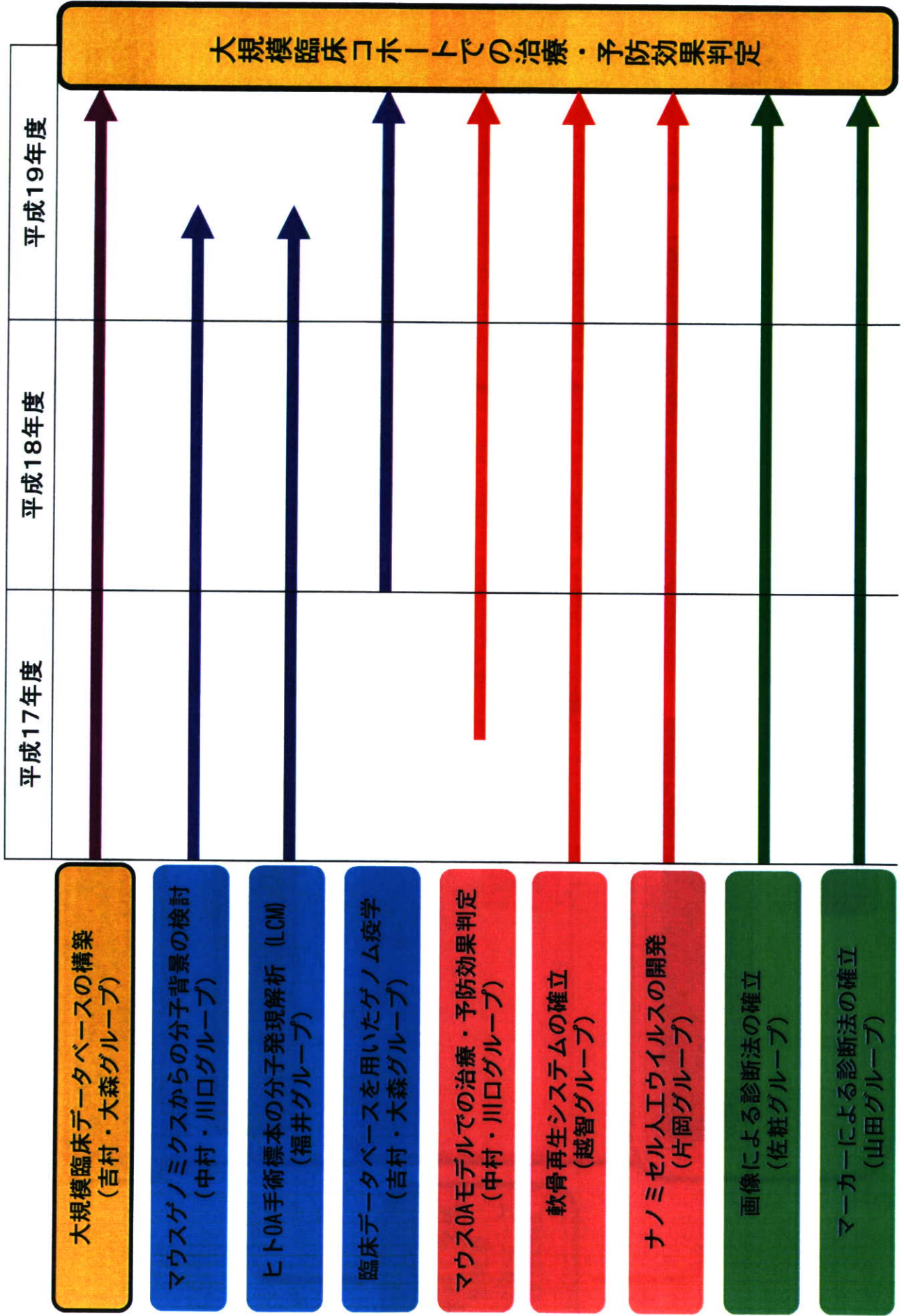


図2. 研究の年次計画

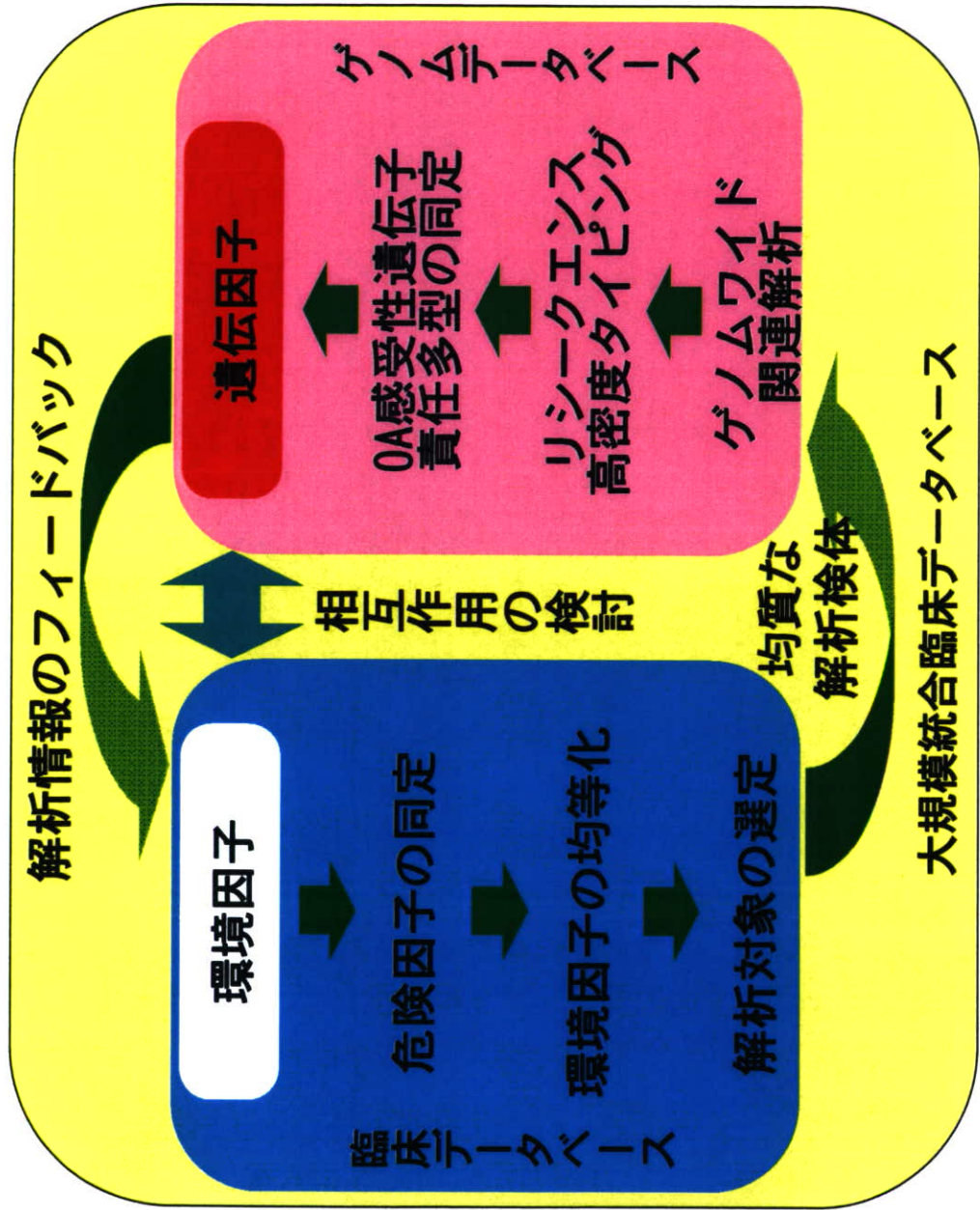


図3. ゲノム疫学解析

## II. 分担研究報告



## 変形性関節症の大規模臨床統合データベースの確立（1）：ROADプロジェクト

### 分担研究者

吉村典子（東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座 客員准教授）

### 研究協力者

岡敬之（東京大学大学院医学系研究科関節疾患総合研究講座 客員助教）

村木重之（東京大学大学院医学系研究科臨床運動器医学講座 客員助教）

阿久根徹（東京大学大学院医学系研究科臨床運動器医学講座 客員准教授）

研究要旨：わが国の一般住民におけるOAの基本的疫学指標を明らかにし、危険因子となる生活習慣を同定すること、さらにOAの経過、各治療別の経過に影響を及ぼす要因について明らかにすることを目的として、ROAD（Research on Osteoarthritis Against Disability）プロジェクトを開始した。都市型コホート1,350人、山村型コホート864人に加えて、漁村型コホート826人が参加するベースライン調査が終了し、OA予防を目的とした総計3,040人からなる大規模住民データベースが完成した。

このROADデータベースから50歳以上の2,843人（女性64.8%、平均年齢72.3歳）を対象として、Kellgren-Lawrence法 grade 2以上をOAありとした場合の膝、腰椎のOAの有病率を検討したところ、膝OAの有病率は男性44.6%、女性66.0%であり、そのうち痛みがあるのは男性25.4%、女性38.9%であった。一方、腰椎OAの有病率は男性82.6%、女性67.4%、そのうち痛みがあるのは男性24.3%、女性で34.2%であった。ここから本邦のOA患者数を推定すると、膝OAの潜在患者数は2400万人、有症患者数は820万人、腰椎OAでは潜在患者数3500万人、有症患者数は1020万人であり、従来の試算よりもはるかに多いことがわかった。

### A. 研究目的

変形性関節症（Osteoarthritis:OA）は関節に非炎症性、進行性に骨形成性の変化をきたし、疼痛によって日常生活に不都合をきたす疾患である。OAは加齢とともに発生が増加するため、高齢化が急速に進み続けるわが国においては、その患者数は今後も増加し続けることは明らかである。平成16年の厚生労働省国民生活基礎調査の結果をみると、高齢者が要支援になる原因としては老衰に次いで本疾患があげられ、疾病の中では最も多いと報告されている。これよりOAが極めて多くの高齢者の生活の質（Quality of life: QOL）を低下させることによって、その健康寿命を短縮し、さらに医療費の高騰、労働力の低下の一因となっていることは明らかである。

しかしながら、本疾患は慢性に進行し経過が長いことから発生の日時の特定に困難がつかまとう。そのためOAの予防に必要な疫学指標を推定するためには一般住民の集団を設定して、集団全体について検診を行う必要がある。このような事情のために、患者数が極めて多いと考えられるにもかかわらず、本疾患を目的疾患とした疫学研究は十分とは言えない。

我々は、わが国の一般住民におけるOAの有病率・発生率などの基本的疫学指標を明らかにし、

その危険因子となる生活習慣を同定すること、さらにOAの経過、各治療別の経過に影響を及ぼす要因について明らかにすることを目的として、2005年より大規模臨床統合データベースの設立を開始し、この一連の研究活動をROAD（Research on Osteoarthritis Against Disability）プロジェクトと名付けた。

### B. 研究方法

異なる地域特性を持つ住民コホートを設立するために、都市部として東京都板橋区、山村部として和歌山県日高川町、漁村部として和歌山県太地町を選び、2005-2007年に各地域における中高年男女住民の参加を得て問診票調査、運動機能調査、および膝、腰椎X線撮影を行った（ベースライン調査）。問診票は、腰痛、職業歴、家族歴、既往歴、嗜好品（たばこ、コーヒー、食事、飲酒）、身体状況、服薬、栄養調査、関節障害、股関節の状況、介護状況、精神状況、認知機能、QOL（SF-8, EQ5D）、痛み（WOMAC）、転倒など約400項目からなる。

変形性関節症（OA）の診断は、両膝立位正面および腰椎側面X線像上のKellgren-Lawrence（KL）スケールを用いて整形外科医が分類し、膝では重症側の、腰椎では最重症椎間のKLグレー

ドが 2 以上を OA ありとし、一般住民における X 線上の変形性膝関節症および変形性腰椎症の有病率を推定した。

次に、OA の危険因子を明らかにするために、職業歴に注目し、コホート参加者が最も長く続けた仕事における動作としての座位、立位、しゃがみ、ひざまづき、長時間歩行、坂道昇降、重量物を運ぶなどの動作の有無ごとに膝 OA、腰椎 OA との関連について検討した。危険因子の解析は、男女別に年齢を補正してロジスティック回帰分析を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、東京大学研究倫理審査委員会 1264、和歌山医大倫理委員会 373 の承認を得た。さらに研究の遂行にあたっては、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)、所属機関である東京大学が定めた倫理規定を遵守して行った。

### C. 研究結果

都市型コホート 1,350 人、山村型コホート 864 人に加えて、漁村型コホート 826 人が参加するベースライン調査が終了し、OA 予防を目的とした総計 3,040 人からなる大規模住民データベース(ROAD プロジェクト)が完成した。

この ROAD データベースから 50 歳以上の 2,843 人(女性 64.8%、平均年齢 72.3 歳)を対象として、Kellgren-Lawrence 法 grade 2 以上を OA ありとした場合の膝、腰椎の OA の有病率を検討したところ、膝 OA の有病率は男性 44.6%、女性 66.0% であり、そのうち痛みがあるのは男性 25.4%、女性 38.9% であった。一方、腰椎 OA の有病率は男性 82.6%、女性 67.4%、そのうち痛みがあるのは男性 24.3%、女性で 34.2% であった。ここから本邦の OA 患者数を推定すると、膝 OA の潜在患者数は 2400 万人、有症患者数は 820 万人、腰椎 OA では潜在患者数 3500 万人、有症患者数は 1020 万人であり、従来の試算よりもはるかに多いことがわかった。

次に、山村、漁村コホートの 50 歳以上の住民 1,471 人(女性 63.9%、平均年齢 68.4 歳)を対象に OA の有病と職業関連動作との関連を検討したところ、膝 OA では、立ち仕事、長時間歩く仕事、坂道を昇る仕事、重量物を運ぶ仕事、しゃがむことの多い仕事(女性)が、腰椎 OA では坂道を昇る仕事(女性)、重量物を運ぶ仕事(女性)が有意に関連していた。一方、男性において座っている仕事は膝、腰椎 OA とも有意な防御因子であることがわかった。

### D. 考察

今回の漁村型コホートのベースライン調査の完遂により、OA を予防目的とした環境の異なる 3 地域(都市、山村、漁村)住民データベースが完成した。OA 予防を主たるターゲットとした疫学研究の中でも、3,000 人以上の一般住民男女が参加する ROAD プロジェクトは、Framingham study の 1,805 人、Chingford study の 1,353 人を大きくしのぐ世界の大規模住民コホート研究に位置づけられる。このデータベースの解析により、今回、どのような地域特性を持っていようと、わが国の中老年における膝、腰椎 OA の有病率は極めて高く、またその有病者数も従来の試算よりはるかに高いことがはじめて解明された。X 線所見から得られる患者数だけではなく、有症状のものに限っても、膝 OA で 820 万人、腰 OA で 1020 万人という膨大な患者数は骨粗鬆症の有病者数に匹敵する数字である。OA もまた骨粗鬆症と同様、高齢者の歩行能力を著しく低下させ、QOL を障害し、要介護の原因となる重大な運動器疾患である。今回の研究において、その有病率と分布が明らかになったことは、疾病予防における大きな一歩であると言える。

本研究を更に発展させ、OA の予防に役立てるために、危険因子に関する検討を行った結果、職業における動作との関連が示唆された。従来の報告では膝、腰椎 OA とも年齢、体格指数、外傷歴以外に確固とした因子は解明されていなかった。職業関連動作が膝 OA、腰椎 OA いずれもの有病と関連していることが同定されたのは、予防対策を進めていく上で大きな成果であるといえる。今後さらに研究を進め、OA の有病および痛みに関連する環境要因、ゲノム要因の解明に取り組むとともに、追跡調査を行い発生率の推定とそれに関連する要因を明らかにしていく所存である。これらにより、高危険群の早期発見に役立つ危険因子の提示を行うことを目標としたい。

### E. 結論

2005 年より地域住民を対象として設定を開始した住民コホートが 2007 年にそのベースライン調査を終了し、都市型、山村型、漁村型それぞれの住民コホート参加者総数 3,040 人からなる世界に類をみない大規模 OA データベースが完成した。

このデータベースのベースラインデータの解析により、膝、腰椎 OA の有病率を明らかにし、わが国における OA 患者数を推定した。さらに年齢、体格指数、外傷歴以外の新たな危険因子として、職業間連動作の関与が認められることを明らかにした。今後ベースライン項目の解析によって

OAの有病および痛みに関連する環境要因、ゲノム要因の解明に取り組むとともに、追跡調査を行い発生率の推定とそれに関連する要因を明らかにしていく所存である。

#### F. 研究危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

##### a) 雑誌 (原著)

1. 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, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ III, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott M, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women, *Osteoporos Int* 18: 1033-1046, 2007
2. 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. *J Orthop Sci* 12: 317-320, 2007
3. Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, Nakamura T. Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future QOL: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 19, 21-28, 2008
4. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ohata H, Fujishiro M, Takeshita T, Mohora O, Ichinose M: Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, in press, 2008
5. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Ysasmichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohora O, Ichinose M: Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen

and Helicobacter pylori antibody levels. *International J Cancer*, in press, 2008

6. Oka H, Muraki S, Yoshimura N, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs. *Osteoarthritis and Cartilage*, in press, 2008

7. 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、殘間雅秋、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

8. 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、殘間雅秋、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

9. 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. *Osteoporos Jpn* 16, in press, 2008

##### b) 雑誌 (総説など)

1. 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
2. 吉村典子：脆弱性骨折をめぐる諸問題 5. 非脊椎骨折 ①危険因子 *The Bone* 21, 221-223, 2007
3. 吉村典子：メタボリックシンドロームと変形性関節症 骨粗鬆症治療 6, 117-121, 2007
4. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学. *医学の歩み* 221 (1), 24-30, 2007
5. 吉村典子：大腿骨近位部骨折の疫学 (国内、国外). *Osteoporos Jpn* 15, 365-368, 2007
6. 吉村典子：骨粗鬆症 Q and A. 骨粗鬆症の患者さんは増えているのでしょうか？. *オステオアゴラ - 骨の広場-* 2007 新緑号, 12-13, 2007
7. 村木重之、吉村典子：骨粗鬆症の疫学と脂肪酸. *腎と骨代謝* 20, 173-181, 2007
8. 吉村典子：罹患率と有病率. *骨粗鬆症治療* 6, 244-247, 2007
9. 吉村典子：骨代謝マーカーと骨折リスク評価. *Clinical Calcium* 17, 1049-1057, 2007
10. 吉村典子：骨粗鬆症 Q and A. 椎体骨折ほど

のくらいの頻度でおこるのでしょうか？ 骨粗鬆症治療 6, 330-331, 2007

11. 吉村典子：骨粗鬆症に関するコホート調査の疫学研究最新動向. 日本臨床 65 増刊 9 新時代の骨粗鬆症学- 骨折予防を見据えて- IV 疫学研究. 131-138, 2007

12. 吉村典子：わが国の骨粗鬆症と骨折の疫学. ホルモンと臨床 55, 935-944, 2007

13. 吉村典子：骨粗鬆症発症頻度の動向. medicina 45, in perss, 2008

### c) 著書

1. 吉村典子：骨粗鬆症の頻度、高齢化率と罹患数. 骨粗鬆症のすべて (遠藤直人編) 南江堂、pp4-6、東京 2007

2. 吉村典子：関節の年齢. からだの年齢事典 (鈴木隆雄、衛藤隆編集) 朝倉書店、in press, 2008

3. 吉村典子、川口浩：整形外科学大系 2 巻. 運動器の診断学 (越智隆弘編) 3 章. 基本的検査法 F. 生化学的検査 5. マーカーの検査 C. 骨代謝マーカー, in press, 2008

## 2 学会発表

### a) 国際学会等

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K. Osteoporosis and osteoarthritis. Is osteoporosis a predictor of the incidence of osteoarthritis, or vice-versa? Annual meeting of the European Calcified Tissue Society, 2007. 5. Copenhagen, Denmark

2. Muraki S, Yoshimura N, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K. Association of radiographic osteoarthritis of knee and lmar spine with pain. Annual meeting of the European Calcified Tissue Society, 2007. 5. Copenhagen, Denmark

3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Kawaguchi H, Nakamura K. Is osteoporosis related to future incidence of osteoarthritis over 10 years, or vice-versa? Annual Meeting of American Society for Bone and Mineral Research, 2007. 9. Honolulu, USA

4. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine and its association with pain: the research on osteoarthritis against disability (ROAD) study, Annual Meeting of

American Society for Bone and Mineral Research, 2007. 9. Honolulu, USA

### b) シンポジウム, 学術講演等

1. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：都市部、山村部における変形性膝関節症および腰椎症の有病率とその地域差：Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクト. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「変形性関節症の病因・症状・臨床 (2)」2007. 4 横浜

2. 岡敬之、吉村典子、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症 X 線画像自動読影システムの開発とその信頼性. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「変形性関節症の病因・症状・臨床 (1)」2007. 4 横浜

3. 岡敬之、吉村典子、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症と食生活習慣との関係：ROAD プロジェクト山村部コホートにおける検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「変形性関節症の病因・症状・臨床 (2)」2007. 4 横浜

4. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：変形性膝関節症および変形性腰椎症の痛みへの影響：The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) Study. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「変形性関節症の病因・症状・臨床 (1)」2007. 4 横浜

5. 馬淵昭彦、村木重之、岡敬之、吉村典子、徳永勝士、川口浩、中村耕三：日本人における変形性膝関節症感受性遺伝子の関連解析. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ「変形性関節症の病因・症状・臨床 (2)」2007. 4 横浜

6. 馬淵昭彦、吉村典子、岡敬之、村木重之、川口浩、中村耕三：変形性関節症の病因解明・治療標的分子同定のための統合研究：ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクト. 第 25 回日本骨代謝学会学術集会. 2007. 7 大阪

### c) 全国学会

1. 吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三：骨粗鬆症と変形性関節症に因果関係は存在するか？- 美山コホートと長期追跡調査から-. 第 80 回日本整形外科学会学術総会. 2007. 5 神戸

2. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、山本精三、鈴木隆雄、延與良夫、吉田宗人、川口浩、

中村耕三:変形性膝関節症および変形性腰椎症の痛みへの影響: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) Study. 第80回日本整形外科学会学術総会. 2007.5 神戸

3. 延與良夫、吉田宗人、川上守、安藤宗治、吉村典子、岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三:腰部脊柱管狭窄症の山村地域での発生頻度: Research on Osteoarthritis Against Disability. 第80回日本整形外科学会学術総会. 2007.5 神戸

4. 吉村典子、岡敬之、村木重之、川口浩、中村耕三:男性骨粗鬆症の累積発生率と血中テストロゲン値との関連. 第27回日本骨形態計測学会. 2007.5 長崎

5. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雑賀明宏、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、山本精三、川口浩、中村耕三:特性の異なる3地域における変形性膝関節症および変形性腰椎症の有病率の検討: ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクトより. 第25回日本骨代謝学会学術集会. 2007.7 大阪

6. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三:男性骨粗鬆症の累積発生率と内因性性ホルモン値との関連. 第25回日本骨代謝学会学術集会. 2007.7 大阪

7. 岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、鈴木隆雄、吉田英世、山本精三、川口浩、中村耕三、吉村典子:コンピュータ支援診断システムを用いた変形性膝関節症の重症度定量化法の開発- ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクト-. 第25回日本骨代謝学会学術集会. 2007.7 大阪

8. 村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、延與良夫、吉田宗人、雑賀明宏、川口浩、中村耕三、吉村典子:大規模住民コホートにおける変形性膝関節症および変形性腰椎症の危険因子- ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクト-. 第25回日本骨代謝学会学術集会. 2007.7 大阪

9. 吉村典子、村木重之、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三:変形性膝関節症および変形性腰椎症の有病率の検討- Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) プロジェクトより-. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会. 2007.10 浜松

10. 村木重之、吉村典子、岡敬之、馬淵昭彦、川口浩、中村耕三:部位による変形性関節症の危険因子の相違- ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) プロジェクト-. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会.

2007.10 浜松

11. 岡敬之、村木重之、馬淵昭彦、吉村典子、川口浩、中村耕三:変形性膝関節症における単純X線コンピュータ支援診断システムの開発と各重症度指標の痛みとの相関. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会. 2007.10 浜松

12. 延與良夫、吉田宗人、川上守、安藤宗治、吉村典子:腰椎における加齢変化の縦断的検討-山村地域住民における15年のコホート追跡結果より-. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会.

2007.10 浜松

13. 吉村典子、岡敬之、村木重之、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. 第9回日本骨粗鬆症学会. 2007.11 東京

H. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

- 1 特許取得 0件
- 2 実用新案登録 0件
- 3 その他 0件



## 変形性関節症の大規模臨床統合データベースの確立（2）：松代検診

分担研究者 大森 豪（新潟大学超域研究機構 教授）

研究要旨：変形性膝関節症（膝OA）の大規模臨床統合データベースを作成する目的で新潟県十日町市松代地区において長期の疫学調査を行い、調査結果の縦断的および横断的解析から膝OAの自然経過および発症、進行に関与する危険因子を特定した。その結果、高齢、女性、肥満、内反変形、筋力低下、スラスト現象などが危険因子として明らかとなった。

### A. 研究目的

本研究の目的は、大規模集団を対象とした疫学調査により、膝OAの自然経過および発症、進行の危険因子を解明することである。

### B. 研究方法

新潟県十日町市松代地区において1979年以降7年間隔で行ってきた住民膝検診（松代膝検診）の第5回検診を実施した。検診では問診、膝診察、歩行解析、膝レントゲン、下肢筋力・体脂肪測定、骨密度測定、尿検査による骨、軟骨代謝マーカーの測定を行った。調査結果を横断的、縦断的に解析した。

（倫理面への配慮）

事前に現地にて調査の目的や内容について複数回の説明を行い、さらに同意書にて同意を得た者を対象として検診を実施した。

### C. 研究結果

第5回検診は2007年7月10～13日に行い、1600名が受診した。調査結果の検討から膝OAの発生率は60歳以上で30～40%で加齢と共に増加した。また、30年間に膝OAを発症する割合は70%でそのうち20%が中等度以上に進行していた。さらに、本症のrisk factorとして高齢、女性、肥満、膝内反変形、大腿四頭筋力低下、スラスト運動、膝水腫があきらかとなった。しかし、骨粗鬆症との関連性は明らかではなかった。

### D. 考察

本研究の結果、膝OAは60歳以降で高率に発症するが、その多くは軽症から中等度にとどまる事が明らかとなり、本疾患への対応としては、筋力強化を含めた予防的な保存治療が重要であると考えられる。

### E. 結論

同一地域における長期の疫学調査から膝OAの病態、発症・進行の危険因子について新しい知見を得た。

### F. 健康危険情報

特記事項の発生なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

大森豪、古賀良生：変形性膝関節症の疫学 臨床整形外科 42：7-16、2007

大森豪、田中正栄、西野勝敏、斉藤麻里子：変形性膝関節症の痛みと運動の効果 痛みと臨床 7：349-355、2007

大森豪：半月板の機能とバイオメカニクス 関節外科 26：21-24、2007

西野勝敏、長崎浩爾、大森豪、古賀良生、田中正栄、山本智章：変形性膝関節症用装具のバイオメカニクス 臨床スポーツ医学 24：777-784、2007

大森豪：卒後研修講座－変形性膝関節症のリスクファクター 整形外科 59：297-304、2008

渡辺博史、古賀良生、大森豪、遠藤和男、田中正栄：膝伸展力の加齢変化と変形性膝関節症との関連 運動・物理療法 18：286-291、2008

大森豪：内側型変形性膝関節症の発症危険因子 Jpn J Rehabil Med 45：85-89、2008

Omori G, Koga Y, Miyao M, Takemae T, Sato T, Yamagiwa H: High tibial osteotomy using two threaded pins and figure-of-eight wiring fixation for medial knee osteoarthritis. J Orthop Sci 13: 39-45, 2008

#### 2. 学会発表

佐藤卓、有海明央、大森豪、小林公一、古賀良生：膝関節における骨形状とアライメントの3次元定量評価とキネマティクス. 第22回日本整形外科学会基礎学術集会、平成19年10月25-

26日、浜松市

Omori G: Risk factor of medial knee  
osteoarthritis. 第59回エジプト整形外科学会  
、平成19年11月24-28日、カイロ

佐藤卓、有海明央、古賀良生、大森豪：人工膝  
関節置換術における大腿骨髄内アライメントロ  
ッドの計画的挿入による3次元骨切り制御シス  
テムの精度. 第38回日本人工関節学会、平成20  
年2月29-3月1日、那覇市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記事項なし

## 変形性関節症の標的分子の解明（1）：マウスゲノミクスによる解析

分担研究者 川口 浩（東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科 准教授）

研究要旨：初年度に確立したマウス変形性関節症（OA）モデルを、各種候補分子の遺伝子操作マウスに作成し、それらの分子のOAの発症・進展に対する効果を検討した。これによって、cyclooxygenase-2（COX-2）、prostaglandin E synthase（PGES）、TNF- $\alpha$ 、IL-1などの炎症性シグナルはOAの発症への関与は少なく、Runx2、osteoprotegerinなど軟骨細胞の肥大分化・アポトーシス関連シグナルがOAの発症に重要であることが示された。永久軟骨であるはずの関節軟骨においても、力学的負荷によって軟骨内骨化をするために細胞の肥大分化・アポトーシスが起るものと推察され、これがOAの誘因となっている可能性が示された。

### A. 研究目的

我々は初年度において微小外科手術によって膝関節に関節不安定性を加えることでマウスの変形性膝関節症（OA）誘発モデルを作製し、軟骨破壊および骨棘形成をgradingするシステムを樹立した（Osteoarthritis Cart 13:632, 2005）。このOAモデルを候補遺伝子改変マウスに作成することによって、Runx2による関節軟骨表層の軟骨細胞の肥大分化がOAの発症に重要なシグナル分子であることを昨年までの検討で解明した（Arthritis Rheum 54:2462, 2006）。本年度は、従来よりOAへの関与が示唆されている炎症性シグナルおよびアポトーシスシグナルの関与について検討した。更に、Runx2による軟骨細胞肥大分化の転写制御機構について検討した。

### B. 方法

炎症性シグナルとしてプロスタグランジン合成の最終酵素であるprostaglandin E synthase-1（PGES-1）、炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ およびIL-1の、それぞれの欠損マウスにOAモデルを作成した。また、アポトーシスシグナルとしてosteoprotegerin（OPG）ヘテロ欠損マウス（OPG $^{+/-}$ ）にOAモデルを作成した。OAの進行過程を組織学的、X線にて検討し、軟骨破壊および骨棘形成を組織学的にgradingした。また、OAモデル作成後4週間リコンビナントヒトOPG（rhOPG）を毎日関節内投与して組織学的に観察した。内因性蛋白の局在は免疫染色によって検討し、アポトーシスはTUNEL染色によって検討した。

転写制御機構については、ルシフェラーゼアッセイとゲルシフトアッセイを行った。

### C. 結果

PGES-1、TNF- $\alpha$ およびIL-1（IL-1 $\alpha$ と $\beta$ の

ブルノックアウト）の欠損マウスにOAモデルを作成したところ、どのマウスにおいても同胞野生型（WT）と同程度にOAの発症・進行が見られた（Arthritis Rheum, in press）。また、OPG $^{+/-}$ にOAモデルを作製すると、関節軟骨の変性・破壊がWTに比べて促進していた（Arthritis Rheum 56:3358, 2007）。一方、rhOPGの関節内注射によってOA負荷による関節軟骨破壊は有意に抑制された。OA負荷後のOPGは滑膜・軟骨細胞に発現しており、この局在はOPGのリガンドでありアポトーシス誘導因子であるTRAIL（TNF-related apoptosis-inducing ligand）の発現と重複していた。また、rhOPG投与は対照群と比較して有意に軟骨細胞のアポトーシスを抑制した。

軟骨細胞前駆細胞株ATDC5における軟骨細胞の肥大分化マーカー10型コラーゲン（COL10）の発現は、Runx2およびdominant negative型Runx2の強制発現によって、それぞれ上昇および低下した。4.5 kbのCOL10プロモーター・ルシフェラーゼを導入した細胞において、Runx2の共導入によってルシフェラーゼ活性が著明に上昇した。このプロモーターの段階的deletion解析によって-80 bp付近に10 bp以下の応答領域（HY-box）が特定され、このHY-boxの変異によってRunx2に対する反応は殆どなくなった。更にゲルシフトアッセイによってRunx2導入細胞の核抽出蛋白とHY-boxプローベとの特異的なcomplex形成が確認された。

### D. 考察

昨年までの検討で、関節軟骨表層の軟骨細胞の肥大分化がOAの発症に関与していることが示されていたが、これが転写レベルの制御であることが明らかとなった。また、軟骨細胞のアポトーシスもOAの発症に関与していることが示された。一方、従来指摘されていた炎症性シグナ

ルは少なくともその発症には関与していない可能性が高い。

軟骨細胞の肥大分化もアポトーシスも、成長板軟骨の軟骨内骨化の過程で見られる現象である。永久軟骨であるはずの関節軟骨においても、過度の力学的負荷の蓄積に抗しきなくなると軟骨内骨化をするために細胞の肥大分化・アポトーシスが起るものと推察される。滑膜や靭帯に接して血管の侵入が可能な関節辺縁では軟骨内骨化が起こって力学的要請に応じた骨棘が出来るが、関節の内部では血管侵入が出来ないために骨化することなく軟骨の破壊だけで終わってしまうと考えられる。

#### E. 結論

マウスジェネティクスを用いた検討で、炎症性シグナルではなく、軟骨細胞の肥大分化・アポトーシスなどの軟骨内骨化を起こすシグナルがOAの発症に重要であることが示された。今回同定したCOL10プロモータエンハンサー領域HY-boxを用いた発現クローニングに現在着手しており、これを用いてOA発症における軟骨内骨化のシグナル分子の網羅的解析を行う予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kyomoto M, Iwasaki Y, Moro T, Konno T, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: High lubricious surface of cobalt-chromium-molybdenum alloy prepared by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *Biomaterials* 28: 3121-3130, 2007.
2. Saito T, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: S100A1 and B, transcriptional targets of SOX trio, inhibit terminal differentiation of chondrocytes. *EMBO Rep* 8: 504-509, 2007.
3. Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Yamawaki N, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of modified cross-linked polyethylene by grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine). *J Biomed Mater Res A* 82: 10-17, 2007.
4. Ohba S, Ikeda T, Kugimiya F, Yano F, Lichtler AC, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification of a potent combination of osteogenic genes for bone regeneration using embryonic stem (ES) cell-based sensor. *FASEB J* 21: 1777-1787, 2007.
5. Ohba S, Nakajima K, Komiyama Y, Kugimiya F, Igawa K, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, and Chung UI: A novel osteogenic helioxanthin-derivative acts in a BMP-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 854-860, 2007.
6. Ikeda T, Saito T, Ushita M, Yano F, Kan A, Itaka K, Moro T, Nakamura K, Kawaguchi H, and Chung UI: Identification and characterization of the human SOX6 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 383-390, 2007.
7. Maruyama Z, Yoshida CA, Furuichi T, Amizuka N, Ito M, Fukuyama R, Miyazaki T, Kitaura T, Nakamura K, Fujita T, Kanatani N, Moriishi T, Yamana K, Liu W, Kawaguchi H, Nakamura K, and Komori T: Runx2 determines bone maturity and turnover rate in postnatal bone development and is involved in bone loss in estrogen deficiency. *Dev Dynam* 236: 1876-1890, 2007.
8. Liu G, Kawaguchi H, Ogasawara T, Asawa Y, Kishimoto JI, Takahashi T, Chung UI, Yamaoka H, Asato H, Nakamura K, Takato T, and Hoshi K: Optimal combination of soluble factors for tissue engineering of permanent cartilage from cultured human chondrocytes. *J Biol Chem* 282: 20407-20415, 2007.
9. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H, and Nakamura K: Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J Orthop Sci* 12: 317-320, 2007.
10. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Konno T, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Enhanced wear resistance of orthopaedic bearing due to the cross-linking of poly (MPC) graft chains induced by gamma-ray irradiation.

- J Biomed Mater Res B* 84: 320-327, 2007.
11. Kyomoto M, Moro T, Konno T, Takadama H, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Yamawaki N, and Ishihara K: Effects of photo-induced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on physical properties of cross-linked polyethylene in artificial hip joints. *J Mater Sci Mater M* 18: 1809-1815, 2007.
  12. Kugimiya F, Kawaguchi H, Ohba S, Kawamura N, Hirata M, Chikuda H, Azuma Y, Woodgett JR, Nakamura K, and Chung UI: GSK-3 $\beta$  controls osteogenesis through regulating Runx2 activity. *PLoS ONE* 2: e837, 2007.
  13. Itaka K, Ohba S, Miyata K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Chung UI, and Kataoka K: Bone regeneration by regulated in vivo gene transfer using biocompatible polyplex nanomicelles. *Mol Ther* 15: 1655-1662, 2007.
  14. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, and Muneta T: Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor / osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56: 3358-3365, 2007.
  15. Kawamura N, Kugimiya F, Oshima Y, Ohba S, Ikeda T, Saito T, Shinoda Y, Kawasaki Y, Ogata N, Hoshi K, Akiyama T, Chen WS, Hay N, Tobe T, Kadowaki T, Azuma Y, Tanaka S, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Akt1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. *PLoS ONE* 2: e1058, 2007.
  16. Ogata N, Kawaguchi H, Chung UI, Roth SI, and Segre GV: Continuous activation of G $\alpha$ q in osteoblasts results in osteopenia through impaired osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 282: 35757-64, 2007.
  17. Kawaguchi H: Endochondral ossification signals in cartilage degradation during osteoarthritis progression in experimental mouse models. *Mol Cells* 25: 1-6, 2008.
  18. Yamakawa K, Kamekura S, Kawamura N, Saegusa M, Kamei D, Murakami M, Kudo I, Uematsu S, Akira S, Chung UI, Nakamura K, and Kawaguchi H: Association of microsomal prostaglandin E synthase 1 deficiency with impaired fracture healing, but not with bone loss or osteoarthritis, in mouse models of skeletal disorders. *Arthritis Rheum* 58: 172-183, 2008.
  19. Yoshimura N, Kinoshita H, Takijiri T, Oka H, Muraki S, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K, and Nakamura T: Association between height loss and bone loss, cumulative incidence of vertebral fractures and future quality of life: The Miyama Study. *Osteoporosis Int* 19: 21-8, 2008.
  20. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Effect of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine concentration on photo-induced graft polymerization of polyethylene in reducing the wear of orthopaedic bearing surface. *J Biomed Mater Res A* (in press).
  21. Tamiya H, Ikeda T, Jung JH, Saito T, Jung YK, Kawaguchi H, Ohba S, Chung UI, and Choi JY: Analysis of the Runx2 promoter in osseous and non-osseous cells and identification of HIF2A as a potent transcriptional activator. *Gene* (in press).
  22. Oka H, Muraki S, Akune T, Mabuchi A, Suzuki T, Yoshida H, Yamamoto S, Nakamura K, Yoshimura N, and Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on plain radiographs. *Osteoarthritis Cartilage* (in press).
  23. Ohba S, Kawaguchi H, Kugimiya F, Ogasawara T, Kawamura N, Saito T, Ikeda T, Fujii K, Miyajima T, Kuramochi A, Miyashita T, Oda H, Nakamura K, Takato T, and Chung UI: Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Dev Cell* (in press).
  24. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, and Ishihara K: Effects of mobility/immobility of surface modification by 2-methacryloyloxyethyl



phosphorylcholine polymer on the durability of polyethylene for artificial joints. *J Biomed Mater Res A* (in press).

2. 学会発表

1. Kawaguchi H: Insulin / IRS / Akt signaling for maintenance of bone mass and turnover. (Symposia: Mediators of PTH action). The Endocrine Society's 89th Annual Meeting (ENDO 07). 2007. 6. 2-5 (Toronto, Canada).
2. Ishiyama N, Moro T, Ohe T, Miura T, Ishihara K, Konno T, Kimura, M, Nakamura, K, and Kawaguchi H: Biodissociatable phospholipid polymer hydrogel prevents tendon adhesion without impairing healing. 62nd Annual Meeting of the American Society for Surgery of the Hand. 2007. 9. 27-29 (Washington State Convention and Trade Center, USA).
3. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, and Kawaguchi H: Full-automatic measurement of knee osteoarthritis parameters by a novel computer-assisted system on standard radiographs. 1st Workshops on Imaging-Based Measures of Osteoarthritis. 2007. 7. 11-14 (Salzburg & Airing, Germany).
4. Kyomoto M, Moro T, Miyaji F, Hashimoto M, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Nano-scale modification with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer brings to ultra-longevity for orthopaedic bearing. 3<sup>rd</sup> UHMWPE International Meeting. 2007. 9. 14-15 (Madrid, Spain).
5. Hirata M, Kugimiya F, Kawamura N, Ohba S, Nakamura K, Kawaguchi H, Chung UI: GSK-3 $\beta$  inhibits osteoblastic bone formation through suppression of Runx2 transcriptional activity by the phosphorylation at a specific site (Young Investigator Award). 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
6. Ogata N, Shinoda Y, Yano F, Wettschureck N, Offermanns S, Segre GV, Nakamura K, Kawaguchi H: G $\alpha$ q signaling in osteoblasts inhibits bone formation. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
7. Saito T, Ikeda T, Higashikawa A, Kawasaki Y, Kan A, Ushita M, Ohba S, Yano F, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  induces type X collagen and promotes hypertrophic differentiation of chondrocytes. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
8. Kan A, Ikeda T, Saito T, Chung UI, Kawaguchi H: Identification of a novel chondrogenic factor Sorting Nexin 19 using a real-time fluorescence monitoring cell line ATDC5-S2RD5. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
9. Kawamura N, Kugimiya F, Kadowaki T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 contributes to maintenance of bone mass and turnover by inhibiting apoptosis of osteoblasts through FoxO3a/Bim axis.
10. Ushita M, Ikeda T, Saito T, Kan A, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional induction of SOX9 by NF- $\kappa$ B subunit p65 during chondrogenesis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
11. Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional regulation of type X collagen by Runx2: Molecular network underlying chondrocyte hypertrophy causing osteoarthritis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
12. Ota N, Takaishi H, Takito J, Kimura T, Okada Y, Matsuzaki K, Yasuda H, Kawaguchi H, Toyama Y: Osteoprotegerin negatively regulates chondroclast formation and recruitment in endochondral ossification. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9. 16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
13. Yano F, Ikeda T, Saito T, Ogata N, Takeda

- S, Kimura A, Ohba S, Kugimiya F, Nakamura K, Takato T, Kawaguchi H, Chung UI: Runx1, co-activator of Sox5, Sox6 and Sox9 (the Sox trio) regulates chondrogenic differentiation. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
14. Igawa K, Yamamoto K, Ohba S, Ogasawara T, Kugimiya F, Chikazu D, Nakamura K, Kawaguchi H, Takato T, Tomizuka K, Chung UI: Development of novel mini-tetrapod bone fillers. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  15. Ikeda T, Kawaguchi H, Saito T, Kan A, Yano F, Ushita M, Kawasaki Y, Nakamura K, Chung UI: p63 plays a central role in cartilage development by directly regulating key genes for chondrogenesis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  16. Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, Shinomiya K, Muneta T: Intra-articular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin prevents cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  17. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, Kawaguchi H, Nakamura K: Is osteoporosis related to future incidence of osteoarthritis over 10 years, or vice-versa? 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  18. Muraki S, Yoshimura N, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Nakamura K: Prevalence of radiographic osteoarthritis of knee and lumbar spine and its association with pain: The Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD) study. 29th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. 9.16-19 (Honolulu, Hawaii, USA).
  19. Kawaguchi H: Cartilage differentiation and osteoarthritis. 19th Annual Meeting of the Korean Society for Molecular Cell Biology (Symposium: Cartilage and Bone). 2007. 10. 18-19 (Seoul, Korea).
  20. Kawaguchi H: Local application of recombinant human fibroblast growth factor-2 on bone repair. The 6th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies. 2007. 10. 20-24 (Honolulu, Hawaii, USA).
  21. Kawaguchi H: Transcriptional regulation of cartilage degeneration from a mouse OA model (invited lecture). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12.6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  22. Kan A, Ikeda T, Saito T, Ushita M, Nakamura K, Chung UI, and Kawaguchi H: Identification of sorting nexin 19 as a novel chondrogenic factor by a real-time fluorescence monitoring cell line ATDC5-S2RD5 (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12.6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  23. Higashikawa A, Saito T, Kamekura S, Ohba S, Ikeda T, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional induction of type X collagen expression and hypertrophic differentiation of chondrocytes by Runx2 during osteoarthritis progression (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12.6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  24. Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saiga A, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for radiographic knee osteoarthritis and lumbar spomdylosis: the ROAD study (Young Investigator Award). 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12.6-9 (Ft. Lauderdale, Florida, USA).
  25. Oka H, Yoshimura N, Muraki S, Mabuchi A, Nakamura K, and Kawaguchi H: Fully automatic quantification of knee osteoarthritis severity on standard radiographs by a novel computer-assisted system. 2007 World Congress on Osteoarthritis (OARSI). 2007. 12.6-9 (Ft.