

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の  
標準化を目的とした総合研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20年3月

主任研究者 久保 俊一

報告書の [修正・差し替え] について

1名の研究分担者の除名のため、以下の通り修正しました。

文献番号：200731055A

課題番号：平成19年度 疾病・障害対策研究分野

研究事業名：難治性疾患克服研究

研究課題名：特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究

研究代表者：久保 俊一

【修正箇所】

新旧対照表の通り。

【修正理由】

平成19年度から遡って研究分担者から外れた者の関係する報告を削除したため。

年月日：平成30年5月23日

研究代表者 久保 俊一

新	旧	修正理由
<p style="text-align: center;">目 次</p> <p>1～4 (略)</p> <p>5. 分担研究報告</p> <p>A～B (略)</p> <p>C. 予防法の開発</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ)  (サブグループリーダー：中島滋郎、高橋謙治)  (1)～(2) (略)  <u>(削除)</u></p>	<p style="text-align: center;">目 次</p> <p>1～4 (略)</p> <p>5. 分担研究報告</p> <p>A～B (略)</p> <p>C. 予防法の開発</p> <p>1) (略)</p> <p>2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ)  (サブグループリーダー：中島滋郎、高橋謙治)  (1)～(2) (略)  <u>(3) エストロゲンは破骨細胞内エストロゲン受容体<math>\alpha</math> (ER<math>\alpha</math>) を介した Fas リガンドの誘導により破骨細胞寿命を調節する……………87</u>  <u>加藤茂明 1、2、今井祐記 1、高田伊知郎 1、松本高広 2</u>  <u>(1 東京大学分子細胞生物学研究所、2 科学技術振興機構 (ERATO))</u>  (4) 酸化還元刺激による GR 転写制御メ</p>	<p>加藤茂明氏が平成19年度から遡って研究分担者から外れたため、関係する報告を削除。</p>

D. (略)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究  
 平成 19 年度研究者名簿

区分	氏名	所属
主任研究者	久保 俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
分担研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	進藤 裕幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門 生体制御医学講座 生体情報内科学

カニズムの解析………89

加藤茂明 1、2、北川浩史 1

(1 東京大学分子細胞生物学研究所、2 科学  
 技術振興機構 (ERATO))

D. (略)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究  
 平成 19 年度研究者名簿

区分	氏名	所属
主任研究者	久保 俊一	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
分担研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
	進藤 裕幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科
	松野 丈夫	旭川医科大学 整形外科
	松本 俊夫	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 プロテオミクス医科学部門 生体制御医学講座 生体情報内科学

松本 忠美	金沢医科大学 運動機能病態学 (整形外科学)	松本 忠美	金沢医科大学 運動機能病態学 (整形外科学)
渥美 敬	昭和大学藤が丘病院 整形外科	渥美 敬	昭和大学藤が丘病院 整形外科
岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
吉村 了勇	京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学	吉村 了勇	京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学
佛淵 孝夫	佐賀大学医学部 整形外科	佛淵 孝夫	佐賀大学医学部 整形外科
遠藤 直人	新潟大学教育研究院医歯学系 (整形外科学分野)	遠藤 直人	新潟大学教育研究院医歯学系 (整形外科学分野)
<u>(削除)</u>	<u>(削除)</u>	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野
田中 良哉	産業医科大学 第一内科学	田中 良哉	産業医科大学 第一内科学
安永 裕司	広島大学 医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座	安永 裕司	広島大学 医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座
大園 健二	関西労災病院 整形外科	大園 健二	関西労災病院 整形外科
長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学 整形外科学	長谷川幸治	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻運動・形態外科学 整形外科学
神宮司誠也	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野	神宮司誠也	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野
小林 千益	信州大学医学部 運動機能学講座	小林 千益	信州大学医学部 運動機能学講座
中島 滋郎	中島小児科診療院	中島 滋郎	中島小児科診療院
菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座

	山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科		山路 健	順天堂大学医学部 膠原病内科
	田中 栄	東京大学医学部附属病院 整形外科		田中 栄	東京大学医学部附属病院 整形外科
	藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学		藤岡 幹浩	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 19 年度研究者名簿			厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 19 年度研究者名簿		
区分	氏名	所属	区分	氏名	所属
研究協力者	樋口富士男	久留米大学医学部附属医療センター 整形外科	研究協力者	樋口富士男	久留米大学医学部附属医療センター 整形外科
	津田 裕士	順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科		津田 裕士	順天堂東京江東高齢者医療センター 総合診療科
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学		三森 経世	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科 外科学		小宮 節郎	鹿児島大学大学院歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形 外科学
	加藤 義治	東京女子医科大学 整形外科		加藤 義治	東京女子医科大学 整形外科
	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科		竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科
	山本 謙吾	東京医科大学 整形外科科学教室		山本 謙吾	東京医科大学 整形外科科学教室
	帖佐 悦男	宮崎大学医学部 整形外科		帖佐 悦男	宮崎大学医学部 整形外科
	杉山 肇	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 整形外科		杉山 肇	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 整形外科
	馬渡 正明	佐賀大学医学部 整形外科		馬渡 正明	佐賀大学医学部 整形外科

赤木 将男	近畿大学医学部附属病院 整形外科	赤木 将男	近畿大学医学部附属病院 整形外科
須藤 啓広	三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻 病態解明医学講座 腫瘍集学治療学/病態修復医学講座運動器外科学	須藤 啓広	三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻 病態解明医学講座 腫瘍集学治療学/病態修復医学講座運動器外科学
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科
眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 高次診断治療学専攻 機能再生医学講座 整形外科学分野	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 高次診断治療学専攻 機能再生医学講座 整形外科学分野
名越 智	札幌医科大学 整形外科学講座	名越 智	札幌医科大学 整形外科学講座
高木 理彰	山形大学医学部 整形外科学教室	高木 理彰	山形大学医学部 整形外科学教室
赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 循環器内科	赤池 雅史	徳島大学医学部歯学部附属病院 循環器内科
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学	川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学
岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学	岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学
神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科	神野 哲也	東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科
高橋 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学	高橋 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学
兼氏 歩	金沢医科大学 運動機能病態学 (整形外科)	兼氏 歩	金沢医科大学 運動機能病態学 (整形外科)
西山 隆之	神戸大学大学院 医学系研究科 整形外科学	西山 隆之	神戸大学大学院 医学系研究科 整形外科学
岩城 啓好	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学	岩城 啓好	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学
加来 信広	大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (整形外科学)	加来 信広	大分大学医学部脳・神経機能統御講座 (整形外科学)
加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学	加畑 多文	金沢大学医学部医学系研究科 機能再建学

	新井 祐志 熊谷 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 19 年度研究者名簿		
区 分	氏 名	所 属
研究協力者	黒田 毅 稲葉 裕 西井 孝 山本 卓明 有島 善也 野島 崇樹 山口 耕史 福島 若葉 三木 秀宣	新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第二内科) 横浜市立大学医学部 整形外科 大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座 九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野 鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 免疫膠原病内科 和歌山県立医科大学 整形外科学教室 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科

	新井 祐志 熊谷 謙治	京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 19 年度研究者名簿		
区 分	氏 名	所 属
研究協力者	黒田 毅 稲葉 裕 西井 孝 山本 卓明 有島 善也 野島 崇樹 山口 耕史 福島 若葉 三木 秀宣	新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 (第二内科) 横浜市立大学医学部 整形外科 大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御医学専攻 器官制御外科学講座 九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 整形外科学分野 鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 免疫膠原病内科 和歌山県立医科大学 整形外科学教室 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科



<p>研究サブグループ</p> <p>(○ : サブグループリーダー)</p> <p>1 ~ 2 (略)</p> <p>3. 予防法の開発</p> <p>A. 脂質代謝異常の抑制、電磁場刺激 (予防 I)</p> <p>○藤岡幹浩、○長澤浩平、○山路 健、田中良哉、神宮司誠也、津田裕士、三森経世、竹内 勤、天野宏一、川人 豊、岡田洋右、兼氏 歩、岩城啓好、黒田 毅、山本卓明、野島崇樹</p> <p>B. 遺伝子解析 (予防 II)</p> <p>○中島滋郎、○高橋謙治 (削除)、高岡邦夫、藤岡幹浩、新井祐志</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括研究報告書</p> <p>特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究</p> <p>(H19-難治-一般-003)</p>	<p>研究サブグループ</p> <p>(○ : サブグループリーダー)</p> <p>1 ~ 2 (略)</p> <p>3. 予防法の開発</p> <p>A. 脂質代謝異常の抑制、電磁場刺激 (予防 I)</p> <p>○藤岡幹浩、○長澤浩平、○山路 健、田中良哉、神宮司誠也、津田裕士、三森経世、竹内 勤、天野宏一、川人 豊、岡田洋右、兼氏 歩、岩城啓好、黒田 毅、山本卓明、野島崇樹</p> <p>B. 遺伝子解析 (予防 II)</p> <p>○中島滋郎、○高橋謙治、<u>加藤茂明</u>、高岡邦夫、藤岡幹浩、新井祐志</p> <p>厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括研究報告書</p> <p>特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究</p> <p>(H19-難治-一般-003)</p>	
---	--	--

主任研究者 久保 俊一 京都府立医大大学院医学研究科  
運動器機能再生外科学 教授

1～2 (略)

3. A~D (略)

**E. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)**

【研究目的】(略)

**【研究方法】**

ステロイド代謝に深く関与している肝臓での CYP3A 活性とステロイド性 ION 発生の関連の解析を高岡が、大腿骨頭壊死症そのものの発生に関与する様々な因子の遺伝子多型とステロイド性 ION 発生の関連の解析を藤岡と高橋が行った。

(削除)

主任研究者 久保 俊一 京都府立医大大学院医学研究科  
運動器機能再生外科学 教授

1～2 (略)

3. A~D (略)

**E. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)**

【研究目的】(略)

**【研究方法】**

ステロイドホルモンの作用発現に関与する因子そのものの基礎的検索を加藤が、ステロイド代謝に深く関与している肝臓での CYP3A 活性とステロイド性 ION 発生の関連の解析を高岡が、大腿骨頭壊死症そのものの発生に関与する様々な因子の遺伝子多型とステロイド性 ION 発生の関連の解析を藤岡と高橋が行った。

(1) ステロイドホルモンの機能発現機序(加藤茂明)

① 酸化還元刺激によるグルココルチコイドレセプターの転写制御メカニズムの解析

グルココルチコイドレセプター (GR) には GRE (consensus GRE 系)、AP-1RE (AP1 転写系)、NF-kBRE (NF-kB 転写系) という 3 つの主要な転写活性制御系が存在する。そのそれぞれを使用したレポーターアッセイを行い、酸化還元刺激によるリガンド依存性の GR 転写制御の

(1) ~ (2) (略)

**【研究結果及び考察】**

(削除)

変動を検索した。次に、酸化・還元制御による転写制御メカニズムを検討した。転写共役因子のプロモーター上での挙動との関連も解析した。

**② 破骨細胞におけるエストロゲン受容体機能の解析**

破骨細胞による骨吸収の亢進が ION における骨頭の圧潰を助長することが予想される。破骨細胞特異的エストロゲン受容体(ER)  $\alpha$  ノックアウトマウス(OcER  $\alpha$  KO)は雌にのみ高骨代謝回転型の骨粗鬆症を発生することを報告しているが、今回はこの分子メカニズムを、マイクロアレイ法・定量的 RT-PCR 法・骨形態計測法・骨密度測定などを用いて解析した。

(2) ~ (3) (略)

**【研究結果及び考察】**

**(1) ステロイドホルモンの機能発現機序の解析**

**① 酸化還元刺激によるグルココルチコイドレセプターの転写制御メカニズムの解析**

酸化刺激(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加)と還元刺激(CoCl<sub>2</sub> 添加)による GR の転写活性の変動の解析では、酸化刺激により GR の転写活性は低下し、還元刺激により活性は上昇することが明らかとなった。その機序として酸化刺激により核内 GR の量が減少することが判明した。還元刺激では GR の核外移行をとまわず、GR タンパク量のリガンド依存性の低下が認められなくなった。この GR タンパク量の安定はタンパク分解阻害による可能性が高いと考えられた。さらに、この GR のタンパク安定によってプロモーター上

における GR の転写共役因子群の安定化が明らかとなった。

② 破骨細胞におけるエストロゲン受容体機能の解析

OcER $\alpha$  KO マウス群および対照群に卵巣摘出 (OVX) を施行し、 $17\beta$  エストラジオール (E2) による補充療法を行った結果、対照群でのみ補充効果による骨量の回復を認めた。また同様に脊椎海綿骨を用いた骨形態計測においては、E2 を投与した対照群でのみ破骨細胞数の減少を認めた。そこで、E2 により変動する遺伝子発現を GeneChip 解析にて検索したところ Fas Ligand(FasL)の発現変動を OcER $\alpha$  KO 特異的に認めた。また E2 投与後 TUNEL/TRAP 陽性を示す多核巨細胞を対照群に多く認めた。さらに、骨髄由来細胞を用いた初代培養では、対照群由来破骨細胞でのみ E2 及び Tamoxifen (Tam) 投与による FasL 遺伝子発現の上昇および TUNEL 陽性細胞の有意な上昇を認めた。この破骨細胞の E2 投与によるアポトーシスの誘導が実際に FasL を介しているかを確認するために、機能的な FasL を発現することができない変異マウス (FasLgld/gld) に OVX を施行したところ、OVX による骨量減少を認めなかった。また FasLgld/gld から採取した初代骨髄細胞由来破骨細胞培養では、E2 投与によるアポトーシスの誘導を認めなかった。OcER $\alpha$  KO の海綿骨組織における ER $\alpha$  の機能解析では、破骨細胞内でリガンドと結合した ER $\alpha$  は FasL 遺伝子発現を上昇させて破骨細胞の Apoptosis を誘導し、破骨細胞寿命を調節していることが明らかとなった。

<p>(1) ~ (2) (略)</p> <p><b>【評価】</b></p> <p>1) 達成度について</p> <p>すでに臨床研究で解明していた肝臓 CYP3A 活性と ION 発生の関連について動物実験においても確認することができた。ステロイド性 ION の発生に有意に関連する遺伝子多型を新たに発見することはできなかった。</p> <p>2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について</p> <p>各々の研究成果は国内外の学会で発表され、また英文学術雑誌に掲載あるいは投稿中である。遺伝子多型解析および肝臓 CYP3A 活性が ION 発生リスクの予想に応用できれば、近年増加しつつあるステロイド性 ION の予防法の確立に大きく寄与すると考える。</p> <p>3) 今後の展望について</p> <p>基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨での作用発現に関与する因子の探求を続ける。現在のところ、ステロイド性 ION の発生と最も関連が強い肝 CYP3A 活性については、動物実験によってさらに簡便かつ安全な検査法の確立を目指す。</p>	<p>(2) ~ (3) (略)</p> <p><b>【評価】</b></p> <p>1) 達成度について</p> <p><u>ステロイドホルモンの機能発現機序の解明は非常に順調に達成されている。</u>また、<u>すでに臨床研究で解明していた肝臓 CYP3A 活性と ION 発生の関連について動物実験においても確認することができた。</u>ステロイド性 ION の発生に有意に関連する遺伝子多型を新たに発見することはできなかった。</p> <p>2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について</p> <p>各々の研究成果は国内外の学会で発表され、また英文学術雑誌に掲載あるいは投稿中である。<u>加藤らの核内受容体の機能解析や骨代謝への関与に関する研究成果は世界のトップレベルのものである。</u>Nature Medicine、EMBO J、Proc Natl Acad Sci USA、Mol Endocrinol、J Biol Chem などに掲載されており、<u>この分野の研究の発展に広く寄与している。</u>遺伝子多型解析および肝臓 CYP3A 活性が ION 発生リスクの予想に応用できれば、近年増加しつつあるステロイド性 ION の予防法の確立に大きく寄与すると考える。</p> <p>3) 今後の展望について</p> <p>基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨での作用発現に関与する因子の探求を続ける。現在のところ、ステロイド性 ION の発生と最も関連が強い肝 CYP3A 活性については、動物実験によってさらに簡便かつ安全な検査法の確立を目指す。</p>	
--	--	--

遺伝子解析については、酸化ストレス関連遺伝子が今回調査した以外にも重要なものが多数存在する。さらに新規の遺伝子多型を検討するとともに、効率よくリスク評価できる組み合わせを検討する。

#### 4) 研究内容の効率性について

現在のところ、直接に患者を対象とした検討は主として大阪市立大学整形外科教室および京都府立医科大学運動器機能再生外科学で、それぞれ重複なく分担して行っており、極めて効率的であると考える。

#### 【結論】

肝臓 CYP3A 活性が臨床研究と同様に動物実験においても骨壊死の発生に関与していることが示され、今後このモデルを用いて簡便かつ安全な検査法の確立を行う。ステロイド性 ION の発生に関連する遺伝子多型解析では、既報の ABCB1 遺伝子、CBP 遺伝子および ApoB 遺伝子に加え、新たな遺伝子を見出すことはできず、引き続き解析を行う。

遺伝子解析については、酸化ストレス関連遺伝子が今回調査した以外にも重要なものが多数存在する。さらに新規の遺伝子多型を検討するとともに、効率よくリスク評価できる組み合わせを検討する。

#### 4) 研究内容の効率性について

現在のところ、基礎研究は主として東京大学分子細胞生物学研究所で、直接に患者を対象とした検討は主として大阪市立大学整形外科教室および京都府立医科大学運動器機能再生外科学で、それぞれ重複なく分担して行っており、極めて効率的であると考える。

#### 【結論】

エストロゲンは破骨細胞内エストロゲン受容体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) を介した Fas リガンドの誘導により破骨細胞寿命を調節することを明らかにした。さらに、酸化還元刺激による GR 転写制御メカニズムの存在を明らかにし、その制御メカニズムに GR タンパクの分解制御が関与している可能性を示した。肝臓 CYP3A 活性が臨床研究と同様に動物実験においても骨壊死の発生に関与していることが示され、今後このモデルを用いて簡便かつ安全な検査法の確立を行う。ステロイド性 ION の発生に関連する遺伝子多型解析では、既報の ABCB1 遺伝子、CBP 遺伝子および ApoB 遺伝子に加え、新たな遺伝子を見出すことはできず、引き続き解析を行う。

F~K (略)

研究成果の刊行に関する一覧

(略)

(削除)

F~K (略)

研究成果の刊行に関する一覧

(略)

分担研究者:加藤茂明

- Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Sata, M., Takamori, N., Yagi, S., Iwase, T., Sumitomo, Y., Kawano, H., Yamada, T., Fukuda, T., Matsumoto, T., Sekine, K., Sato, T., Nakamichi, Y., Yamamoto, Y., Yoshimura, K., Watanabe, T., Nakamura, T., Oomizu, A., Tsukada, M., Hayashi, H., Sudo, T., Kato, S. and Matsumoto, T., 'Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice'. J Clin Invest, 2007, 117 (6):1514-1526.
- Arai, M.A., Takeyama, K., Ito, S., Kato, S., Chen, T.C. and Kittaka, A., 'High-throughput system for analyzing ligand-induced cofactor recruitment by vitamin D receptor'. Bioconjug Chem, 2007, 18 (3):614-620.
- Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Okabe, T., Nomura, M., Daitoku, H., Fukamizu, A., Kato, S., Takayanagi, R. and Nawata, H., 'Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with

	<p><u>androgen receptor</u>'. J Biol Chem, 2007, 282 (10):7329-7338.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fukuda, T., Yamagata, K., Fujiyama, S., Matsumoto, T., Koshida, I., Yoshimura, K., Mihara, M., Naitou, M., Endoh, H., Nakamura, T., Akimoto, C., Yamamoto, Y., Katagiri, T., Foulds, C., Takezawa, S., Kitagawa, H., Takeyama, K., O'Malley, B.W. and Kato, S., 'DEAD-box RNA helicase subunits of the Drosha complex are required for processing of rRNA and a subset of microRNAs</u>'. Nat Cell Biol, 2007, 9 (5):604-611.</li> <li>• <u>Fuse, H., Korenaga, S., Sakari, M., Hiyama, T., Ito, T., Kimura, K. and Kato, S., 'Non-steroidal antiandrogens act as AF-1 agonists under conditions of high androgen-receptor expression</u>'. Prostate, 2007, 67 (6):630-637.</li> <li>• <u>Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Arai, Y., Asano, T., Ishida, M., Kuribayashi, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Fukushima, W., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation</u>'. J Orthop Sci, 2007, 12 (3):199-206.</li> <li>• <u>Hirata, T., Fujioka, M., Takahashi, K.A., Asano, T., Ishida, M., Akioka, K., Okamoto, M., Yoshimura, N., Satomi, Y., Nishino, H., Hirota, Y., Nakajima, S., Kato, S. and Kubo, T., 'Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of</u></li> </ul>	
--	---	--



corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant'. J Rheumatol, 2007, 34 (3):516-522.

- Igarashi, M., Yogiashi, Y., Mihara, M., Takada, I., Kitagawa, H. and Kato, S., 'Vitamin K induces osteoblast differentiation through pregnane X receptor-mediated transcriptional control of the Msx2 gene'. Mol Cell Biol, 2007, 27 (22):7947-7954.
- Indra, A.K., Castaneda, E., Antal, M.C., Jiang, M., Messaddeq, N., Meng, X., Loehr, C.V., Gariglio, P., Kato, S., Wahli, W., Desvergne, B., Metzger, D. and Chambon, P., 'Malignant transformation of DMBA/TPA-induced papillomas and nevi in the skin of mice selectively lacking retinoid-X-receptor alpha in epidermal keratinocytes'. J Invest Dermatol, 2007, 127 (5):1250-1260.
- Kato, S., Fujiki, R., Kim, M.S. and Kitagawa, H., 'Ligand-induced transrepressive function of VDR requires a chromatin remodeling complex, WINAC'. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103 (3-5):372-380.
- Kato, S., Kim, M.S., Yamaoka, K. and Fujiki, R., 'Mechanisms of transcriptional repression by 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D'. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2007, 16 (4):297-304.
- Kim, M.S., Fujiki, R., Kitagawa, H. and Kato, S., '1alpha,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene'. Mol Cell Endocrinol, 2007,

265-266:168-173.

- Kim, M.S., Fujiki, R., Murayama, A., Kitagawa, H., Yamaoka, K., Yamamoto, Y., Mihara, M., Takeyama, K. and Kato, S., '1Alpha,25(OH)2D3-induced transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter'. Mol Endocrinol, 2007, 21 (2):334-342.
- Kimura, S., Matsumoto, T., Matsuyama, R., Shiina, H., Sato, T., Takeyama, K. and Kato, S., 'Androgen receptor function in folliculogenesis and its clinical implication in premature ovarian failure'. Trends Endocrinol Metab, 2007, 18 (5):183-189.
- Kitagawa, H., Ray, W.J., Glantschnig, H., Nantermet, P.V., Yu, Y., Leu, C.T., Harada, S., Kato, S. and Freedman, L.P., 'A regulatory circuit mediating convergence between Nurr1 transcriptional regulation and Wnt signaling'. Mol Cell Biol, 2007, 27 (21):7486-7496.
- Kitagawa, H., Yamaoka, I., Akimoto, C., Kase, I., Mezaki, Y., Shimizu, T. and Kato, S., 'A reduction state potentiates the glucocorticoid response through receptor protein stabilization'. Genes Cells, 2007, 12 (11):1281-1287.
- Kittaka, A., Saito, N., Honzawa, S., Takenouchi, K., Ishizuka, S., Chen, T.C., Peleg, S., Kato, S. and Arai, M.A., 'Creative synthesis of novel vitamin D analogs for health and disease'. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103 (3-5):269-276.

- Mezaki, Y., Yoshikawa, K., Yamaguchi, N., Miura, M., Imai, K., Kato, S. and Senoo, H., 'Rat hepatic stellate cells acquire retinoid responsiveness after activation in vitro by post-transcriptional regulation of retinoic acid receptor alpha gene expression'. Arch Biochem Biophys, 2007, 465 (2):370-379.
- Miyamoto, J., Matsumoto, T., Shiina, H., Inoue, K., Takada, I., Ito, S., Itoh, J., Minematsu, T., Sato, T., Yanase, T., Nawata, H., Osamura, Y.R. and Kato, S., 'The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit'. Mol Cell Biol, 2007, 27 (13):4807-4814.
- Mukai, H., Tsurugizawa, T., Murakami, G., Kominami, S., Ishii, H., Ogiue-Ikeda, M., Takata, N., Tanabe, N., Furukawa, A., Hojo, Y., Ooishi, Y., Morrison, J.H., Janssen, W.G., Rose, J.A., Chambon, P., Kato, S., Izumi, S., Yamazaki, T., Kimoto, T. and Kawato, S., 'Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons'. J Neurochem, 2007, 100 (4):950-967.
- Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., Harada, Y., Azuma, Y., Krust, A., Yamamoto, Y., Nishina, H., Takeda, S., Takayanagi, H., Metzger, D., Kanno, J., Takaoka, K., Martin, T.J., Chambon, P. and Kato, S., 'Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts'. Cell, 2007, 130 (5):811-823.

- Ohtake, F., Baba, A., Takada, I., Okada, M., Iwasaki, K., Miki, H., Takahashi, S., Kouzmenko, A., Nohara, K., Chiba, T., Fujii-Kuriyama, Y. and Kato, S., 'Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase'. Nature, 2007, 446 (7135):562-566.
- Sato, S., Hanada, R., Kimura, A., Abe, T., Matsumoto, T., Iwasaki, M., Inose, H., Ida, T., Mieda, M., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., Fujita, T., Kato, S., Kangawa, K., Kojima, M., Shinomiya, K. and Takeda, S., 'Central control of bone remodeling by neuromedin U'. Nat Med, 2007, 13 (10):1234-1240.
- Takada, I., Mihara, M., Suzawa, M., Ohtake, F., Kobayashi, S., Igarashi, M., Youn, M.Y., Takeyama, K., Nakamura, T., Mezaki, Y., Takezawa, S., Yogiashi, Y., Kitagawa, H., Yamada, G., Takada, S., Minami, Y., Shibuya, H., Matsumoto, K. and Kato, S., 'A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR-gamma transactivation'. Nat Cell Biol, 2007, 9 (11):1273-1285.
- Takada, I., Suzawa, M., Matsumoto, K. and Kato, S., 'Suppression of PPAR-gamma transactivation switches cell fate of bone marrow stem cells from adipocytes into osteoblasts'. Ann N Y Acad Sci, 2007.
- Takeyama, K., Yamamoto, Y. and Kato, S., '[VDR knockout mice