

18. Mori, K., Horie-Inoue, K., Kohda, M., Kawasaki, I., Gehlbach, P.L., 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.
19. Fujita, M., Sugama, S., Nakai, M., Takenouchi, T., Wei, J., Urano, T., Inoue, S., Hashimoto, M.: α -synuclein stimulates differentiation of osteosarcoma cells: Relevance to downregulation of proteasome activity. *J Biol Chem* 282, 5736-5748, 2007.
20. Gack, M.U., Shin, Y.C., Joo, C.H., Urano, T., Liang, C., Sun, L., Takeuchi, O., Akira, S., Chen, Z., Inoue, S., Jung, J.U.: TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity. *Nature* 446, 916-921, 2007.
21. 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 disc degeneration in postmenopausal Japanese women. *Spine* 33, 1256-1261, 2008.
22. Shiraki, M., Urano, T., Kuroda, T., Saito, M., Tanaka, S., Miyao-Koshizuka, M., Inoue, S.: The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab* 26, 595-602, 2008.
23. 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.
24. Takayama, K., Tsutsumi, T., Suzuki, T., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Kaneshiro, K., Fujimura, T., Kumagai, J., Urano, T., Sakaki, Y., Shirahige, K., Sasano, H., Takahashi, S., Kitamura, T., Ouchi, Y., Aburatani, H., Inoue, S.: Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth. *Cancer Res* 69, 137-142, 2009.
25. Kubo, M., Ijichi, N., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., Takeda, S., Inoue, S.: Modulation of adipogenesis-related gene expression by estrogen-related receptor gamma during adipocytic differentiation. *Biochim Biophys Acta - Gene Regulatory Mechanisms* (in press)
26. Furuya, T., Urano, T., Ikari, K., Kotake, S., Inoue, S., Hara, M., Momohara, S., Kamatani, N., Yamanaka, H.: A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (in press)
27. Urano, T., Shiraki, M., Usui, T., Sasaki, N., Ouchi, Y., Inoue, S.: Bone mass effects of a Smad6 gene polymorphism in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* (in press)
28. Urano, W., Furuya, T., Inoue, E., Taniguchi, A., Urano, T., Kotake, S., Sekita, C., Inoue, S., Hara, M., Momohara, S., Kamatani, N., Yamanaka, H.: Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab* (in press)
29. Azuma, K., Urano, T., Horie-Inoue, K.,

Hayashi, S., Sakai, R., Ouchi, Y., Inoue, S.: Association of estrogen receptor α and histone deacetylase 6 causes rapid decetylation of tubulin in breast cancer cell. *Cancer Res* (in press)

2. 学会発表

【国際学会】

1. Inoue, S.: Post-translational modification of 14-3-3sigma by E3 ligase Efp. (2006.8.27-9.1) 2006 GRC on Biology of 14-3-3 Protein, Gordon Research Conference, Oxford, UK.
2. Ezura, Y., Nakajima, T., Inoue, S., Hosoi, T., Suzuki, T., Shiraki, M., Emi, M., Noda, M.: A genetic screening of osteoporosis susceptibility genes via 1315 common missense single nucleotide polymorphisms: a leader sequence variant (16-S) of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) had reproducibly associated with low bone mineral density among adult women. (2006.9.15-29) American Society of Bone and Mineral Research 28th Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
3. Horie-Inoue, K., Ichikawa, T., Inoue, S.: [President's Poster] Vitamin K2 activates the transcription of bone-related genes in osteoblastic cells by steroid and xenobiotic receptor and a novel pathway independent of gamma-carboxylation. (2006.10.21-26) 3rd IOF Asia-Pacific Regional Conference on Osteoporosis, Port Douglas, Australia.
4. 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.
5. Horie-Inoue, K., Ichikawa, T., Inoue, S.: VitaminK2 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Azuma, K., Urano, T., Ouchi, Y., Inoue, S.: Comprehensive and functional analyses of glucocorticoid responsive genes in osteoblastic cells. (2008.5.16-17) Annual Meeting of Korean Endocrine Society 2008, Seoul, South Korea.
12. Inoue, S.: [Invited Talk] New Target Genes for Steroid Hormones (2008.10.22-24) CBI Annual Meeting 2008 International Symposium, Tokyo, Japan.
13. Inoue, S.: [Symposium, Invited Talk] New estrogen target gene (2008.11.8-12) 13th International Congress of Endocrinology, Rio de Janeiro, Brazil.
4. 塩之入温、井上聡、大内尉義：高齢骨粗鬆症女性患者における転倒者と非転倒者の重心動揺計による評価 (2006.6.7-9) 第48回日本老年医学会学術集会 (金沢)
5. 井上聡：[シンポジウム] 骨のアンチエイジング-骨粗鬆症の診断、治療とその予防 (2006.6.16-18) 第1回アンチエイジング国際シンポジウム&エキスポ東京 (東京)
6. 市川智恵、堀江公仁子、井上聡：骨芽細胞における新規ビタミン K 標的分子の探索とその発現制御機構の解析 (2006.7.6-8) 第24回日本骨代謝学会 (東京)
7. 江面陽一、中島敏明、鈴木隆雄、細井孝之、井上聡、白木正孝、江見充、野田政樹：原発性骨粗鬆症発症に関わる遺伝的素因の網羅的解析における再現性の検討：ゴナドトロピン遊離ホルモン遺伝子のシグナルペプチド多型 (2006.7.6-8) 第24回日本骨代謝学会 (東京)
8. 井上聡：[学術賞受賞講演] 骨代謝疾患の治療薬作用機構ならびに疾患遺伝子の探索 (2006.7.6-8) 第24回日本骨代謝学会 (東京)
9. 井上聡：[シンポジウム] 核内受容体と代謝・血管機能調節 エストロゲンならびにエストロゲン関連受容体 (ER/ERR) とエネルギー代謝 (2006.7.13-14) 第38回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (東京)
10. 井上聡：[シンポジウム] エストロゲン標的因子群の同定とそれらの癌ならびに脳神経系における役割 (Identification of estrogen receptor target genes and role of their gene products in cancer and nervous system) (2006.7.19-21) 第29回日本神経科学大会 (京都)

【国内学会】

1. 井上聡：[研究奨励賞受賞講演] エストロゲン標的遺伝子の同定とその機能の解明 (2006.5.19) 第79回日本内分泌学会学術総会 (神戸)
2. 堀江公仁子、高山賢一、坊農秀雅、大内尉義、岡崎康司、井上聡：ヒトゲノム応答配列に基づいた新規ステロイドホルモン応答遺伝子の同定 (2006.5.19) 第79回日本内分泌学会学術総会 (神戸)
3. 浦野友彦、白木正孝、細井孝之、中村利孝、大内尉義、井上聡：Wnt/beta-catenin シグナル伝達因子における遺伝子多型が変形性脊椎症に与える影響 (2006.6.7-9) 第48回日本老年医学会学術集会 (金沢)

11. 浦野友彦、臼井貴彦、白木正孝、大内尉義、井上聡：脂肪細胞分化に関わる遺伝子多型と骨粗鬆症との関連解析 (2006.10.12-14) 第8回日本骨粗鬆症学会 (東京)
12. 東浩太郎、浦野友彦、藤田雅代、大内尉義、井上聡：骨芽細胞におけるグルココルチコイド標的遺伝子の網羅的解析 (2006.10.12-14) 第8回日本骨粗鬆症学会 (東京)
13. 堀江公仁子、市川智恵、井上聡：[日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会ジョイントシンポジウム] 骨芽細胞におけるビタミン K 作用の新展開-新規標的分子の探索とその発現制御機構の解析 (2006.10.12-14) 第8回日本骨粗鬆症学会 (東京)
14. 伊地知暢広、池田和博、八木研、岡崎康司、井上聡：脂肪細胞分化・形成におけるエストロゲン受容体の発現調節 (2006.10.27-28) 日本肥満学会 (神戸)
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. Inoue, S.: Novel Vitamin K action via transcriptional regulation. (2007.8.24) 4th Meeting of Bone Biology Forum (Shizuoka, Japan)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)

27. 井上聡: [イブニングセミナー] 骨におけるビタミン K の作用メカニズムー Gamma カルボキシ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)
28. 浦野友彦、臼井貴彦、天野均、高橋勝彦、大内耐義、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)
29. 東浩太郎、浦野友彦、大内耐義、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)
30. 井上聡: [Workshop] 脂溶性ビタミンの分子生物学ー 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)
31. Inoue, S.: [Symposium] Prevention and Treatment of Osteoporosis (2008.3.17-19) 第81回日本薬理学会年会 (横浜)
32. 田北博保、森圭介、樺沢昌、土橋尊志、上山数弘、飯塚裕幸、粟田卓也、堀江公仁子、井上聡、米谷新: 日本人加齢黄斑変性(AMD)とポリープ状脈絡膜血管症(PCV)の発生関連遺伝子と眼底病変の関連 (2008.4.17-20) 第112回日本眼科学会総会 (横浜)
33. 井上聡: [シンポジウム] アンチエイジングとサクセスフルエイジングの望ましい関係ー健康な老年期を送るための更年期医学(Pre-Geriatric Medicine)を考える:サクセスフルエイジング達成を目標に (2008.6.6-7) 第8回日本抗加齢医学会総会 (東京)
34. 浦野友彦、成澤研一郎、白木正孝、臼井貴彦、大内耐義、中村利孝、井上聡: [最優秀奨励賞] 加齢に伴う脊椎変形を規定する遺伝子多型群の探索と同一 (2008.6.6-7) 第8回日本抗加齢医学会総会 (東京)
35. 東浩太郎、浦野友彦、大内耐義、井上聡: 骨芽細胞のグルココルチコイド刺激による TRIM63 の誘導 (2008.6.19-21) 第50回日本老年医学会総会 (千葉)
36. 伊地知暢広、窪麻由美、池田和博、堀江公仁子、井上聡: エストロゲン関連受容体ファミリーの脂肪細胞分化における役割 (2008.8.22) 第13回アディポサイエンス研究会シンポジウム (大阪)
37. 井上聡: [特別講演] 女性ホルモンの作用機構とホルモン補充療法 (2008.8.30-31) 第26回日本美容皮膚科学会総会 (大阪)
38. 窪麻由美、伊地知暢広、池田和博、堀江公仁子、竹田省、井上聡: 脂肪細胞分化モデルとマウス高脂肪食モデルを用いたエストロゲン関連受容体 ERR γ の機能解析 (2008.10.17-18) 第29回日本肥満学会 (大分)
39. 東浩太郎、Stephanie Casey、浦野友彦、堀江公仁子、大内耐義、Bruce Blumberg、井上聡: 核内受容体 PXR ノックアウトマウスは海綿骨および皮質骨の骨量減少を呈する (2008.10.29-31) 第26回日本骨代謝学会 (大阪)
40. 古谷武文、小竹茂、八子徹、南谷由紀、浦野友彦、井上聡、鎌谷直之: 関節リウマチにおける骨折リスクの検討: 大規模前向き観察コホート(IORRA)から分かったこと (2008.10.29-31) 第26回日本骨代謝学会 (大阪)
41. 浦野友彦、臼井貴彦、白木正孝、大内耐義、井上聡: TGF β シグナル伝達関連遺伝子における遺伝子多型と骨量との相関解析 (2008.10.31-11.2) 第10回日本骨粗鬆症学会 (大阪)
42. 伊地知暢広、池田和博、堀江公仁子、井上聡: EPAS1/HIF2 α はグルココルチ

- コイドにより発現が誘導され、骨芽細胞分化を抑制する (2008.11.22) 第 16 回日本ステロイドホルモン学会 (福井)
43. 井上聡: [シンポジウム] エストロゲンレセプターとエネルギー代謝 (2008.12.9-12) BMB2008 (第 31 回日本
- 分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会) (神戸)
44. 井上聡: [特別講演] 性ホルモンの作用機構とホルモン補充療法について (2008.12.13) 第 32 回日本臨床検査医学会東北支部例会 (秋田)

Fig. 1. Wnt10b遺伝子多型(1059C/T, rs7470505)と全身骨ならびに腰椎骨量との相関

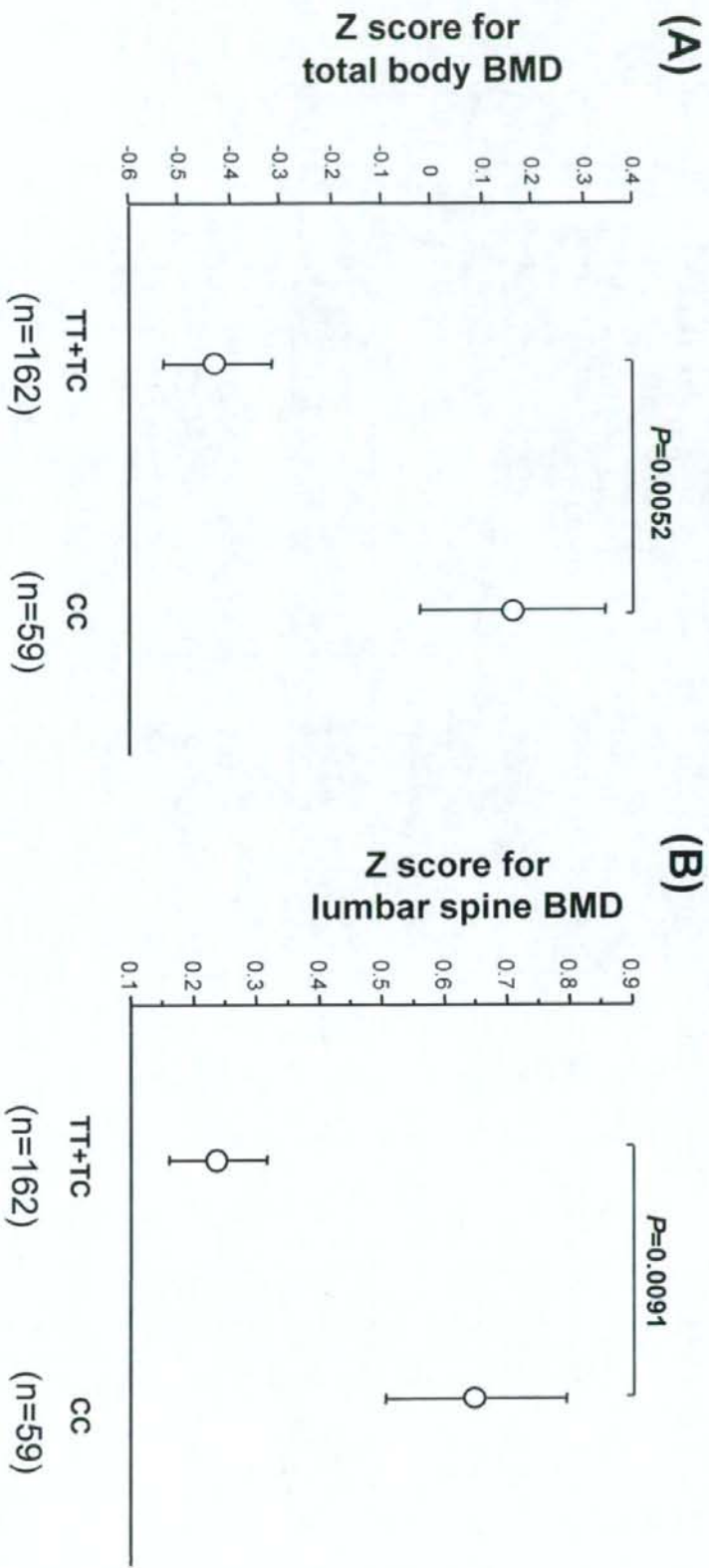


Fig. 2. 本研究にて遺伝子型を決定したWnt10b遺伝子におけるSNPの位置
ヒトWnt10b遺伝子

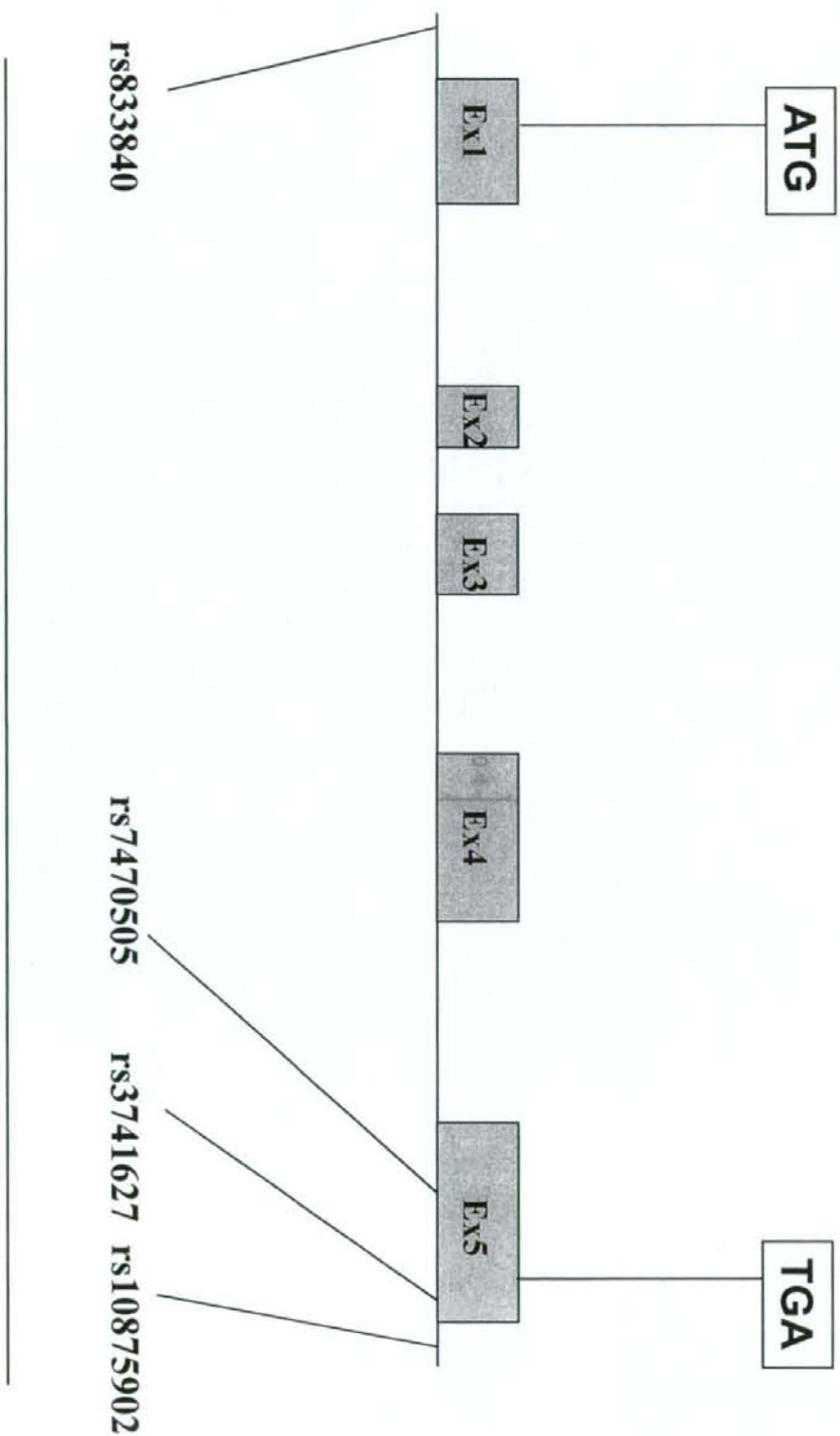


Fig. 3. IGF1R遺伝子のイントロン1に存在する遺伝子多型 (IVS1+14488C>G, rs11247361)の 遺伝子型と脊椎変形パラメーターとの相関解析

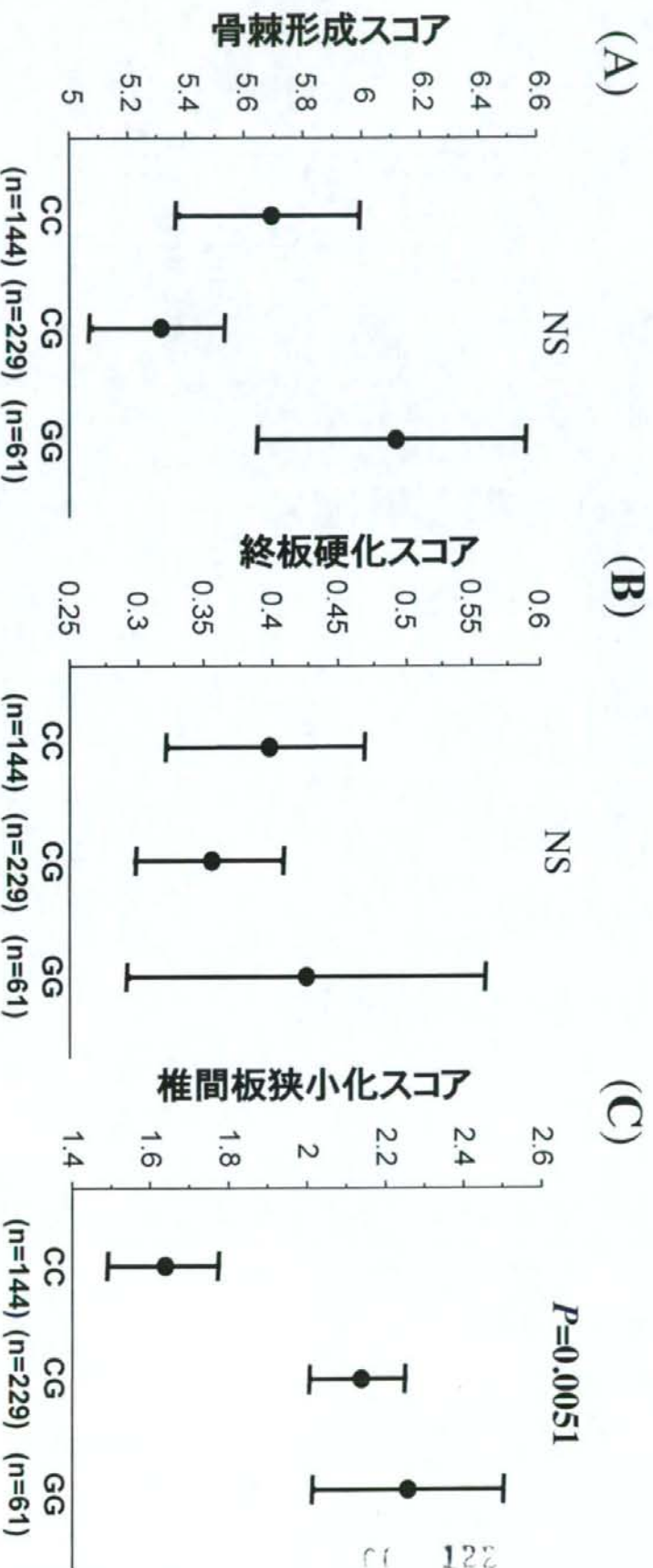


Fig. 4. 初代培養ヒト軟骨細胞におけるHTRA1遺伝子の発現

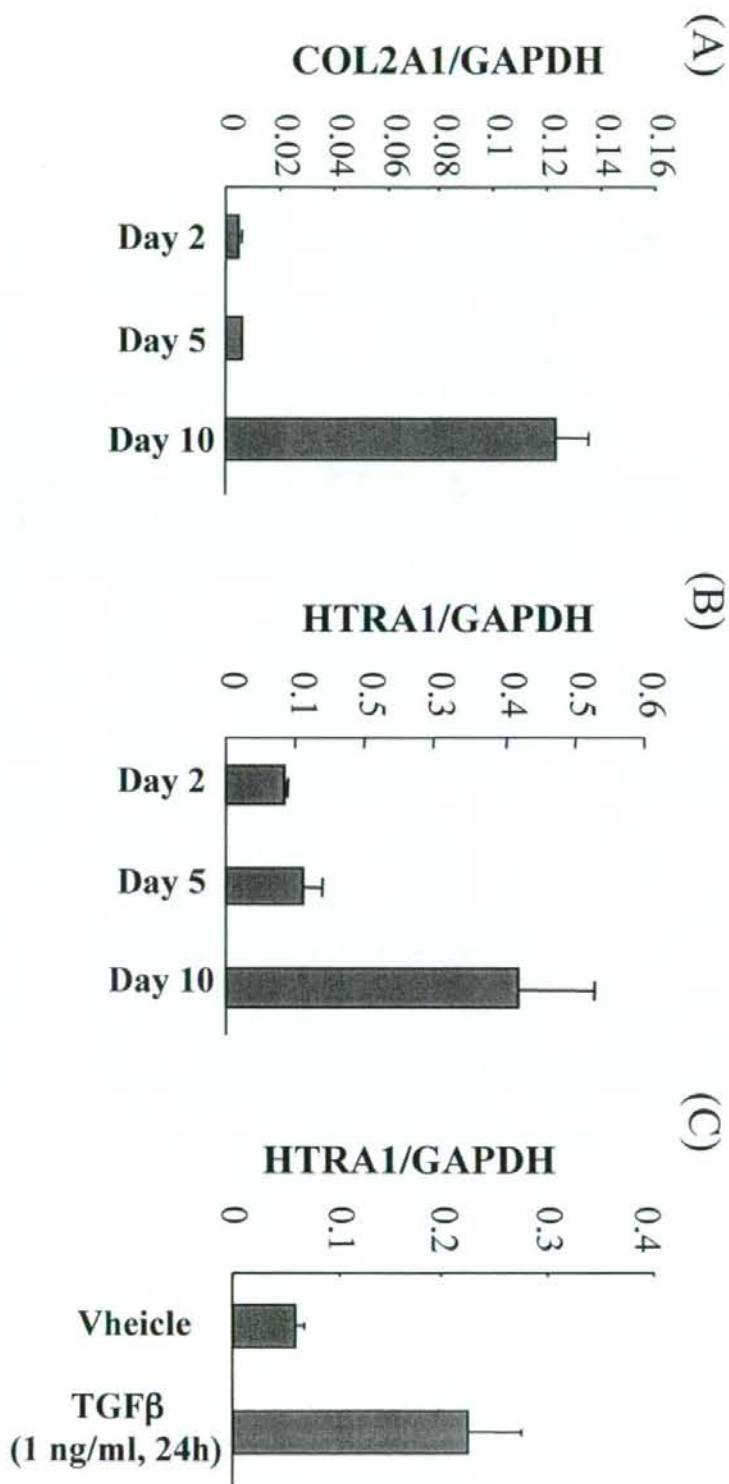


Fig. 5. HTRA1 遺伝子のプロモーター領域に存在する遺伝子多型 (rs1120638) と脊椎変形パラメーターとの相関解析

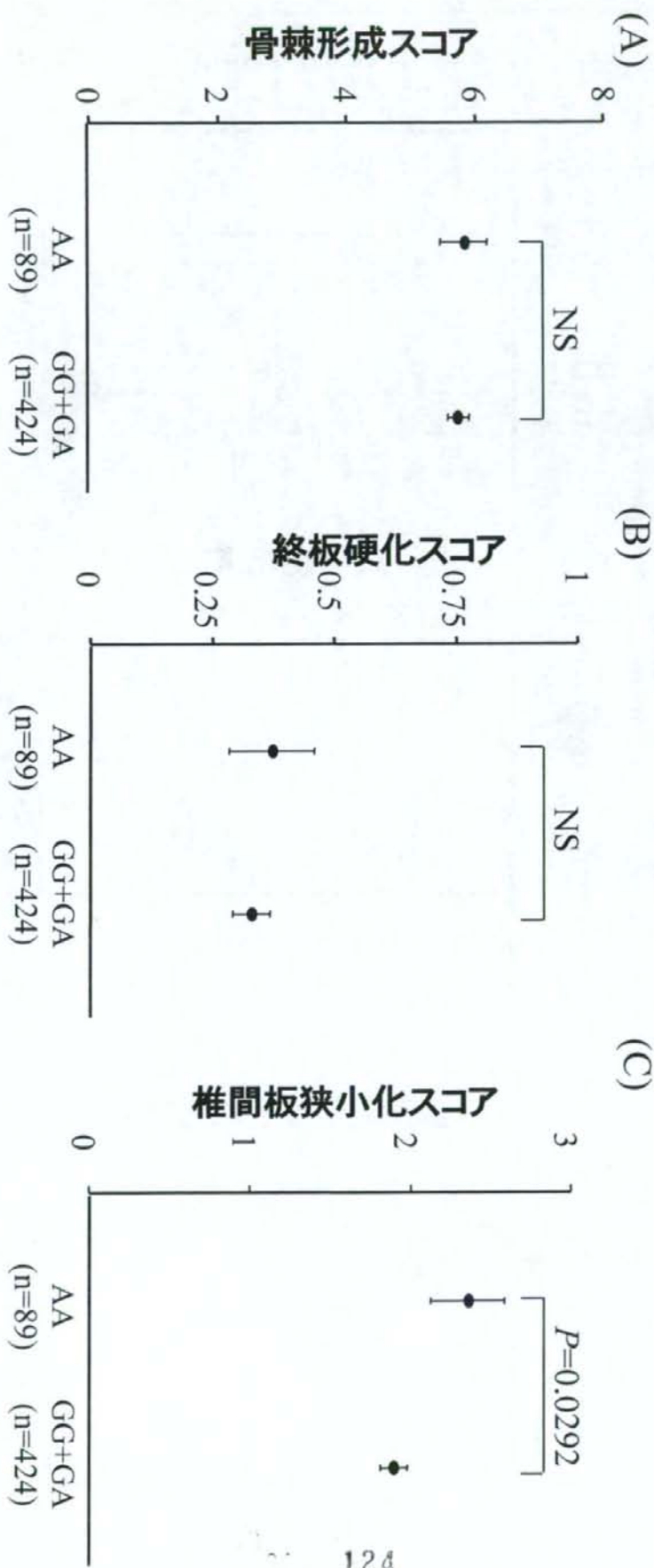


Fig. 6. VDR遺伝子のTaqI多型と脊椎変形パラメーターとの相関解析

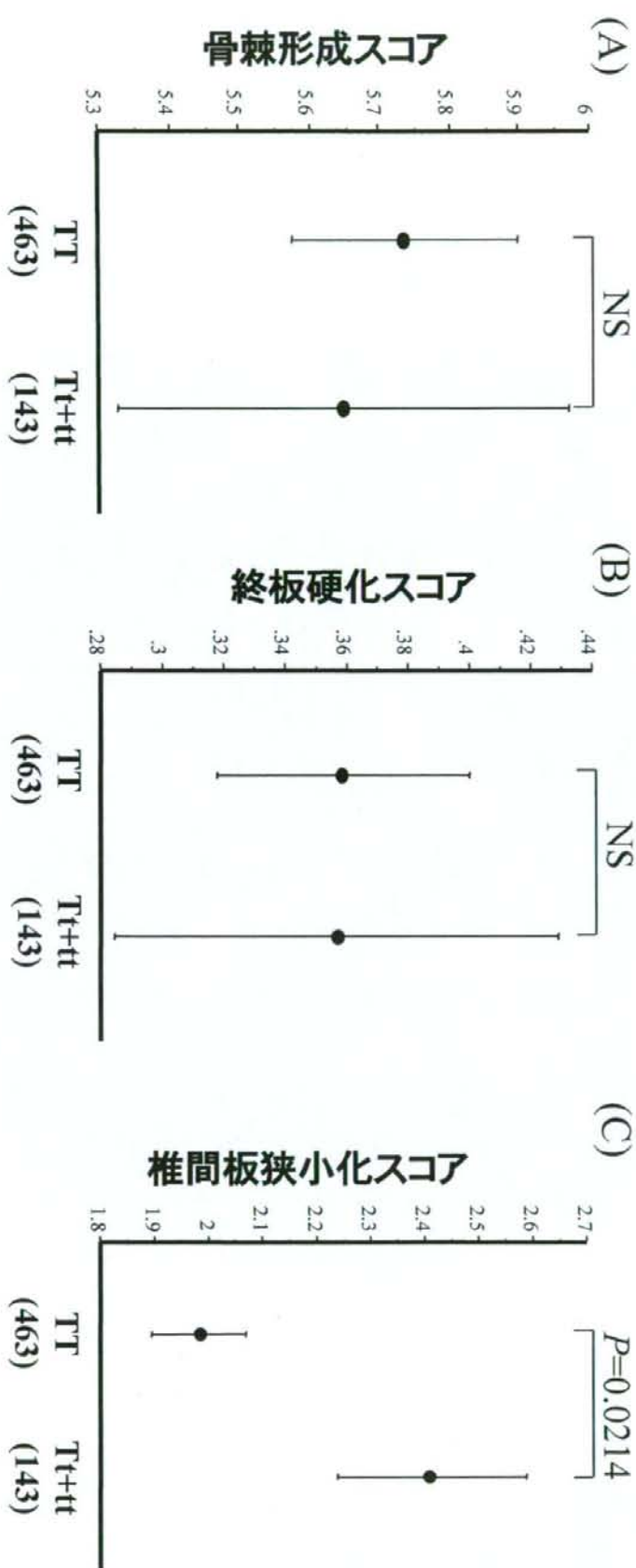


Table 1. Wnt10b 遺伝子における各遺伝子多型間における連鎖不平衡に関する解析(D')

SNP ID	rs833840	rs1051886	rs3741627
rs1051886	0.893		
rs3741627	0.910	0.994	
rs2023825	0.917	0.994	1.000

Table 2. WISP1 遺伝子 3'非翻訳領域での遺伝子多型(2364A/G)における遺伝子型(AA, AG, GG)と各臨床パラメーターとの相関解析

Items	Genotype (mean \pm SD)			P value (ANOVA)	P value (Kruskal-Wallis)
	AA	AG	GG		
Number of subjects	120	149	35		
Age (years)	66.1 \pm 9.2	66.3 \pm 8.5	67.1 \pm 10.6	NS	NS
Height (cm)	150.7 \pm 5.6	150.2 \pm 6.8	150.0 \pm 5.0	NS	NS
Body weight (kg)	50.3 \pm 7.6	50.2 \pm 8.3	48.0 \pm 5.4	NS	NS
BMI	22.1 \pm 2.9	22.2 \pm 2.9	21.3 \pm 3.3	NS	NS
Endplate sclerosis	0.58 \pm 1.09	0.34 \pm 0.74	0.09 \pm 0.28	0.0062	0.024
Osteophyte	5.89 \pm 3.93	5.72 \pm 3.40	5.57 \pm 4.08	NS	NS
Disk narrowing	2.21 \pm 1.79	2.09 \pm 2.00	2.03 \pm 1.86	NS	NS

BMI; body mass index, NS; not significant

Table 3. WISPI 遺伝子 3'非翻訳領域での遺伝子多型(2364A/G)における遺伝子型 (AA, AG, GG)と年齢補正後の終板硬化との相関解析

Group compared	AA vs. AG+GG		
	OR	P value	95%CI
Endplate sclerosis (≥ 1)(n=235) versus no endplate sclerosis (=0)(n=69)	1.78	0.044	1.01-3.13
Higher endplate sclerosis (≥ 2)(n=271) versus Lower endplate sclerosis (≤ 0)(n=33)	2.91	0.0069	1.34-6.30

OR; Odds ratio, 95%CI; 95% confidence intervals

Table 4. IGF1R 遺伝子のイントロン 1 に存在する遺伝子多型と臨床パラメーターとの相関解析

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

BMI; body mass index, NS; not significant

Table. 5. 椎間板狭小化を規定する4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	Step 2 ($R^2=0.103$)
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.

Table. 6. 年齢補正を行った椎間板狭小化と IGF1R SNP との相関解析(GG もしくは GC 型 (n=290) と CC 型 (n=144)との比較)

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

Table 7. HTRA1 遺伝子のプロモーター領域に存在する遺伝子多型(rs1120638)の遺伝子型と臨床データとの相関解析

Item	Genotype (mean ± SD)		P value
	GG+GA	AA	
Number of subjects	424	89	
Age (years)	66.6 ± 7.6	66.7 ± 7.7	NS
Height (cm)	150.6 ± 5.8	148.9 ± 5.5	0.0091
Body weight (kg)	50.4 ± 7.6	51.0 ± 7.4	NS
Osteophyte	5.70 ± 3.50	5.81 ± 3.57	NS
Endplate sclerosis	0.33 ± 0.80	0.37 ± 0.80	NS
Disc space narrowing	1.89 ± 1.72	2.35 ± 2.20	0.0292

NS; not significant

Table 8. 椎間板狭小化と HTRA1 rs1120638 SNP との相関解析(AA (n=89) vs. GG and GA (n=424))

Severity of disc narrowing	OR	95%CI	P value
Four or more disc narrowing (n=91) versus less (≤3) disc space narrowing (n=422)	1.97	1.15-3.37	0.013
Five or more disc narrowing)(n=45) versus less (≤4) disc space narrowing (n=468)	2.66	1.37-5.18	0.0040
Six or more disc narrowing (n=25) versus less (≤5) disc space narrowing (n=488)	3.45	1.50-7.94	0.0040

OR; odds ratio, 95%CI; 95% confidence intervals

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

生活習慣病による骨質低下の機序の解明-新たな骨質マーカーの確立-

研究分担者 齋藤 充
東京慈恵会医科大学 整形外科 講師

原発性骨粗鬆症における骨折リスクの増大は、低骨密度だけでは説明できないことが明らかとなり、骨質（骨基質：コラーゲン）の異常が関与していることが明らかとなった。コラーゲンの分子間に形成される後期糖化反応生成物（Advanced glycation end products：AGEs：ペントシジン）はコラーゲンの強度を低下させる悪玉架橋である。こうした架橋異常は、血中ホモシステイン高値、酸化ストレスの亢進、あるいは持続的高血糖によりもたらされる。さらに骨質低下を反映する骨折予測マーカーとして血中ホモシステインや、血中もしくは尿中のペントシジン測定が有用性が確認された。

A 研究目的-1

血中ペントシジン高値やホモシステイン高値は、動脈硬化や心血管イベントの独立したリスク因子であるのと同時に、原発性骨粗鬆症や糖尿病における骨折リスクマーカーになることが示されている。血中のホモシステインの高値が血管の異常のみならず骨脆弱性をもたらすことは、若年期から動脈硬化と脆弱性骨折を合併する遺伝性のホモシステイン尿症からも明らかである。そこで本項では、ホモシステインやペントシジンが骨脆弱化をもたらす機序を概説した上で、骨折予測マーカーとしての血中ホモシステイン測定、尿中および血中ペントシジン測定の有用性を検証した。

骨強度＝骨密度＋骨質

1993年にWHOが「骨粗鬆症は骨密度が低下する疾患」と定義して以来、骨密度測定は骨強度を評価する重要なツールとして広く臨床で用いられてきた。その後、数多くの大規模研究から、骨密度測定が万能

ではないことを示す事実が浮かび上がってきた。すなわち、骨密度が高くても骨折する集団の存在である。これらのエビデンスの積み重ねにより、骨密度以外に骨強度に影響を与える因子として、「骨質（骨基質の性状の善し悪し）」の重要性が論じられているようになった。

骨は、材質学的には、鉄筋コンクリートに例えられる。コンクリートに相当するのがミネラル（骨密度）であり、鉄筋に相当するのがコラーゲンである。骨に含まれるコラーゲンは、単位重量当たりでは20%程度であるが、これを体積当たりで換算すると50%を占めていることになる。粗悪な鉄筋を用いた鉄筋コンクリートの建造物の耐震強度は低下する。骨強度についても同様の理論があてはまるのが最近の研究からわかってきた(図1a)。すなわち、骨折リスクの評価を行う場合には、骨密度のみならず「骨質を規定するコラーゲンの性状」も同時に評価する必要がある。期せずして、2000年に米国NIHは、骨粗鬆症の定義を以下のように大きく改訂した。

「骨粗鬆症は、骨強度が低下する疾患であり、骨強度は骨密度のみならず骨質にも影響を受ける」と定義し、初めて骨質の概念を明文化した[1]。著者らはこれまでに、鉄筋に相当するコラーゲン線維の分子間構造が骨質を規定する重要な因子であることを、独自に確立した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて初めて明らかにした[2]。コラーゲンは、コラーゲン分子が「架橋 (鉄筋同士を結びつける梁に相当する構造体)」という橋渡しで強固に結合されて作られている (図 1b)。架橋には、秩序正しく分子をつなぎとめ、適度な弾力を保ちながら骨を強くするタイプ (善玉架橋) と、逆に、無秩序に分子をつなぎとめ、骨を過剰に硬くして陶器のようにもろくしてしまうタイプ (悪玉架橋) がある (表 1)。善玉架橋の本態は、酵素反応を介して形成されるリジノールロイシン架橋 3 構造体と、その成熟型であるピリジニウム架橋 2 構造体である。また、悪玉架橋の本態は、酸化ストレスや高血糖の持続により誘導される Advanced glycation end products (AGEs) であり、ペントシジンが代表的な AGEs 架橋である (表 1)。加齢と共に骨コラーゲンには、ペントシジンが増加していくことや[2]、ペントシジンの増加に依存して骨強度が低下することが示されている。

B 研究方法-1

骨粗鬆症例における骨ペントシジンとホモシステイン

著者らは大腿骨頸部骨折をきたした原発性骨粗鬆症例 (15-25 例) から骨生検を行い、コラーゲン分析を行った。

C 研究結果-1

善玉架橋の低形成と、悪玉ペントシジンの過形成が石灰化早期のコラーゲンに生じていることを明らかにした[3]。さらに骨コラーゲン中に善玉架橋が少なく、悪玉架橋が多い人は、血中のホモシステインが高値であった[4]。

D 考察-1

以上の結果は、コラーゲンの架橋形成に異常をもたらすと同時に、細胞の老化につながる酸化ストレスを高め、動脈硬化や心筋梗塞、脳梗塞を引き起こす危険因子となる (図 2)。さらに、高ホモシステイン血症を誘導した動物モデルを用いて骨コラーゲン分析を行ったところ、善玉架橋の低形成と悪玉架橋の過形成が誘導されることが確認され、ホモシステイン高値が架橋異常の原因になることが明らかとなった[6]。興味深いことに、国内外のコホート研究から、血中ホモシステイン高値は、骨密度とは独立した骨折リスク因子であることが相次いで報告され、「ホモシステイン高値=骨質劣化要因」と考えられるようになってきた[6]。また、ホモシステイン代謝を制御する酵素である葉酸還元酵素 (MTHFR) 多型も独立した骨折リスク因子となることが明らかとなった。日本人の 18% が有している MTHFR の遺伝子多型 TT 型は、血中のホモシステイン濃度が高値をきたしやすく、骨密度が高くても骨折リスク 1.5 倍高い「骨質劣化型」の骨脆弱化をきたすことを報告した[7]。

A 研究目的-2

糖尿病における骨ペントシジン

2 型糖尿病では動脈硬化を合併し、高骨密度であっても骨折することがメタ解析から明らかにされ、骨質劣化がその原因と考えられるようになった。糖尿病においても高率に動脈硬化を合併することが知られている。そこで糖尿病における骨質異常を明らかにすることを目的として糖尿病ラットの骨分析を行った。

B 研究方法-2

生後 1 週から 16 ヶ月までの自然発症糖尿病ラット (WBN/Kob ラット) と健常 Wistar ラットから大腿骨を採取し、骨コラーゲン分析、強度分析、骨密度を解析した。

C 研究結果-2

糖尿病発症と共に骨密度の低下を伴わない骨強度の低下を生じた。骨コラーゲンに老化架橋であるペントシジンの過形成が認められた。

D 考察-2

インスリン作用不全に起因する低ビタミン B6 状態と持続的高血糖が、骨コラーゲン中の善玉架橋の低形成と悪玉ペントシジンの過形成をもたらす、骨密度の低下を伴わない骨強度低下の原因になることを明らかにした[8]。

E 結論

上記研究 1, 2 の結果をもとに以下の結論を導いた。

骨質マーカーとしてのペントシジン測定

現時点では、骨コラーゲンの異常を非侵襲的に評価するマーカーは確立されていない。著者らは、大腿骨頸部骨折例の骨コラーゲンには、ペントシジンが過形成であることを報告した[3, 4]。これを反映するように、尿中ペントシジンの測定が非侵襲的な骨折予測マーカーになることを Shiraki らとの共同研究で明らかにした

(表 2) [9]。同研究では未治療閉経後女性 432 名を対象にして、新規骨折発生をエンドポイントに前向き研究を行った。その結果、尿中ペントシジンの高値は、骨密度や年齢、既存骨折、腎機能(クレアチニンクリアランス)とは独立した骨折危険因子であることが明らかとなった(オッズ比 1.3)、このリスク値は、トラディショナルな骨折危険因子である骨密度より高値であった。また、尿中のペントシジン濃度が高い集団では、血中のホモシステイン濃度も高値であったことから、血中のホモシステイン濃度の上昇と骨コラーゲン中のペ

ントシジンの増加には密接な関連性があると推察される。

さらに糖尿病においても、血中のペントシジン測定が骨折リスクマーカーとなることが報告された。Yamamoto らは、閉経後の 2 型糖尿病患者では血中のペントシジン高値が独立した骨折リスクとなることを報告している(表 2) [10]。すなわち、血中のホモシステイン測定や尿中もしくは血中のペントシジン測定は、骨密度のみでは評価しきれない骨折危険性を予測できる骨質劣化マーカーになる可能性がある。しかし現時点では幾つかの解決すべき問題点を有している。すなわち、1) ペントシジンもホモシステインも腎機能の影響を受けること、2) ペントシジンは骨のみならず血管や軟骨や皮膚でも加齢と共に増加すること、3) ペントシジンは酸化ストレスマーカーでもあり必ずしも組織中の形成量を反映しない可能性がある。しかし、逆説的に考えると、腎機能の低下そのものが、酸化ストレスやホモシステインの上昇をまねき、コラーゲンの異常をもたらす可能性は十分考えられる。さらに全身性に酸化ストレスが高まっているような「過老化集団」では全身のコラーゲンの劣化が進行し、血管では動脈硬化を、骨では骨質劣化による骨折を同時に起こして行く可能性は十分考えられる。すなわちホモシステインやペントシジンは、心血管イベントや骨折を予測する過老化マーカーと捉えるのが妥当と考えている。当然のことではあるが骨コラーゲンの劣化を特異的に反映するマーカーの確立も今後の検討課題である。

F 健康危険度情報：特になし

図 1, 骨コラーゲンは骨強度規定因子である

表 1

表 1. コラーゲン架橋の分類

	生理的架橋	非生理的架橋
	酵素反応 ・リジロキシダーゼ	酸化・糖化反応
コラーゲン 2分子を架橋	・未熟架橋: <u>リジノルロイシン架橋</u> DHLNL, HLNL, LNL	・老化架橋: AGEs架橋 ペントシジン
	↓ 一部に成熟反応	
コラーゲン 3分子を架橋	・成熟架橋: <u>ピリジノリン架橋</u> PYD, DPD	
骨強度	↑ しなやか・粘り強い	↓ 脆い・チョーク様
骨芽細胞 分化	↑ 必須	↓ 阻害
	善玉架橋	悪玉架橋

AGEs: Advanced glycation end products

DHLNL: dihydroxy-lysinoxorleucine, HLNL: hydroxy-lysinoxorleucine, LNL: lysinoxorleucine

PYD: pyridinoline, DPD: deoxypyridinoline

- a) 骨は材質学的には鉄筋コンクリートに模式化される。コンクリートに相当するのがミネラル成分であり、鉄筋に相当するのがコラーゲンである。骨におけるコラーゲン含有量は重量あたりで換算すると20%程度であるが、体積あたりに換算すると50%になることから、コラーゲンの骨強度に及ぼす影響力は大きい。
- b) コラーゲン分子の集合体であるコラーゲン線維の強度を規定しているのが、隣り合う分子同士をつなぎ止める構造体「コラーゲン架橋」である。コラーゲン架橋は鉄筋同志をつなぎ止める「梁」に相当する。
- (著者作成)