

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20年度 総括・分担研究報告書

平成21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：200834009A

課題番号：平成20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
目次			目次			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。
1～4 (略) 5. 分担研究報告 A～B (略) C. 予防法の開発 1) (略) 2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ) (サブグループリーダー：高橋謙治) (1) (略) <u>(削除)</u>   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 20 年度研究者名簿			1～4 (略) 5. 分担研究報告 A～B (略) C. 予防法の開発 1) (略) 2) 遺伝子解析 (予防Ⅱ) (サブグループリーダー：高橋謙治) (1) (略) <u>(2) 細胞内でのグルココルチコイド受容体 (GR) の機能制御メカニズムの解析</u> <u>加藤茂明 1, 2、北川浩史 1</u> <u>(1 東京大学分子細胞生物学研究所、2 (独) 科学技術振興機構 (ERATO))</u>  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 20 年度研究者名簿			
区分	氏名	所属	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	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	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科	分担研究者	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科		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		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 構造病態整形外科学
	長澤 浩平	佐賀大学医学部 膠原病リウマチ内科		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 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
	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>		<u>加藤 茂明</u>	<u>東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野</u>
	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
	菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医学治療学寄附講座		菅野 伸彦	大阪大学大学院医学系研究科 運動器医学治療学寄附講座
	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		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
	神宮司誠也	独立行政法人 労働者健康福祉機構 九州労災病院 整形外科		神宮司誠也	独立行政法人 労働者健康福祉機構 九州労災病院 整形外科
	小林 千益	諏訪赤十字病院 整形外科		小林 千益	諏訪赤十字病院 整形外科
	田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科		田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 整形外科
	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
	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 20 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 20 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
	小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科		小宮 節郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 運動機能修復学講座 整形外科

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
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
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 整形外科学教室	山本 謙吾	東京医科大学 整形外科学教室
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
眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 人工関節・再生医学講座	眞島 任史	北海道大学大学院医学研究科 人工関節・再生医学講座
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修復医学講座運動器外科学 (整形外科学)	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修復医学講座運動器外科学 (整形外科学)
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
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
稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科	稲葉 裕	横浜市立大学医学部 整形外科
赤池 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学	赤池 雅史	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科 免疫内科学	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
山本 卓明	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
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
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

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 20 年度研究者名簿

区分	氏名	所属
研究協力者	新井 祐志	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
	熊谷 謙治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
	黒田 毅	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)

岡田 洋右	産業医科大学 第一内科学
山本 卓明	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
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
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

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 20 年度研究者名簿

区分	氏名	所属
研究協力者	新井 祐志	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
	熊谷 謙治	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発分化機能再建学講座 構造病態整形外科学
	黒田 毅	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)

西井 孝	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
有島 善也	鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学
野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
山口 耕史	公立那賀病院 整形外科
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
三木 秀宣	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科
小平 博之	信州大学医学部 運動機能学講座

西井 孝	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
有島 善也	鹿児島大学大学院 運動機能修復学 整形外科学
野島 崇樹	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学
山口 耕史	公立那賀病院 整形外科
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
三木 秀宣	独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 整形外科
小平 博之	信州大学医学部 運動機能学講座

### 研究サブグループ

(○ : サブグループリーダー)

1 ~ 2 (略)

(略)

### 3. 予防法の開発

A (略)

B. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

○高橋謙治、(削除)高岡邦夫、藤岡幹浩、新井祐志

4 ~ 5 (略)

### 研究サブグループ

(○ : サブグループリーダー)

1 ~ 2 (略)

(略)

### 3. 予防法の開発

A (略)

B. 遺伝子解析 (予防Ⅱ)

○高橋謙治、加藤茂明、高岡邦夫、藤岡幹浩、新井祐志

4 ~ 5 (略)



<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 (H19-難治-一般-003)</p> <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</p> <p>研究要旨（略） 1～6（略） 7. サブグループにおける本年度の総括 A～E（略）</p> <p>F. 遺伝子解析 (予防Ⅱ) (担当:高橋謙治)</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 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</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 (H19-難治-一般-003)</p> <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</p> <p>研究要旨（略） 1～6（略） 7. サブグループにおける本年度の総括 A～E（略）</p> <p>F. 遺伝子解析 (予防Ⅱ) (担当:高橋謙治)</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 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</p>	
---	---	--

性 ION 発生の関連の解析を高岡が行った。

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究(高岡邦夫)

健康な Volunteer を研究対象とし、ミダゾラム(ドルカム)®を経口摂取した後に経時的に静脈血を採取、血清を抽出し CYP3A 活性を表す Midazolam clearance を測定した Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

(倫理面への配慮)(略)

### 3. 研究結果及び考察

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行った。

#### (1) 細胞内での GR の機能制御メカニズムの解析(加藤茂明)

グルココルチコイドは核内受容体の一つであるグルココルチコイドレセプター(GR)を介してその生理機能が発揮されるが、その制御メカニズムはほとんど明らかにされていない。そこで、GR の転写制御メカニズムを解明することにより大腿骨頭壊死の病態を明らかにする糸口を探すことを試みる。今回は内在性に GR が発現しているマクロファージ由来 Raw 264.7 細胞を用いて、内在性 GR 結合因子の同定と機能解析を行った。

#### (2) CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究(高岡邦夫)

健康な Volunteer を研究対象とし、ミダゾラム(ドルカム)®を経口摂取した後に経時的に静脈血を採取、血清を抽出し CYP3A 活性を表す Midazolam clearance を測定した Midazolam clearance が 1'-OH midazolam / midazolam 比と最も相関関係を示す採血時間を特定した。

(倫理面への配慮)(略)

### 3. 研究結果及び考察

CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究(高岡邦夫)

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15~540 分に渡り、相関関係を認めた。(r = 0.44 - 0.91, P < .01)最も強い相関を示したのは、240 分であった。(r = 0.91, P < .0001)また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。(p = 0.04) 研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

#### 4. 評価

1) (略)

(1) 細胞内での GR の機能制御メカニズムの解析(加藤茂明)  
GR 抗体カラムを作成し、実際に内在性の GR の結合を確認した。aw  
264.7 細胞に炎症刺激トリガンド(Dexamethasone)を投与し、細胞質画分と核画分に分けたのち、GR 結合因子の同定を行った。いくつかの取得因子は GR のリガンド依存性、非依存性の分解を制御していることが明らかになった。

(2) CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の  
予防に関する研究(高岡邦夫)

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15~540 分に渡り、相関関係を認めた。(r = 0.44 - 0.91, P < .01)最も強い相関を示したのは、240 分であった。(r = 0.91, P < .0001)また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた。(p = 0.04) 研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

#### 4. 評価

1) (略)

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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。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。

3) (略)

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える。

**5. 結論**

肝臓 CYP3A 活性が骨壊死の発生に関与していることを今までに報告してきたが、今回簡便かつ安全な検査法の確立を行った。この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節(テーラーメイド化)により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

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。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。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。

3) (略)

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える。

**5. 結論**

昨年の報告からも GR の転写制御には GR 自身のタンパク分解が重要な役割を果たしていることが示唆されていたが、今回 GR の細胞質における結合因子が GR のタンパク量を制御している可能性が示唆される結果を得た。今後は破骨細胞分化系を用いて、このステムの変化を解析し、GR の役割をより明らかにしたい。肝臓 CYP3A 活性が骨壊死の発生に関与していることを今までに報告してきたが、今回簡

G~L (略)

**研究成果の刊行に関する一覧**

(略)

(削除)

便かつ安全な検査法の確立を行った。この手技によりハイリスク症例を判別し、ステロイド投与量調節(テーラーメイド化)により大腿骨頭壊死症の発生の予防に有用となりうる。

G~L (略)

**研究成果の刊行に関する一覧**

(略)

分担研究者:加藤茂明

- ◆ Imai Y, Nakamura T, Matsumoto T, Takaoka K and Kato S. Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Sex Steroids on Bone and Mineral Metabolism. J. Bone Miner. Metab. 2008 (in press).
- ◆ Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, Kato S. Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. Mol Cell Endocrinol 2008.
- ◆ Zhao Y, Lang G, Ito S, Bonnet J, Metzger E, Sawatsubashi S, et al. A TF1C/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing. Mol Cell 2008;29:92-101.
- ◆ Yukata K, Matsui Y, Shukunami C, Takimoto A, Goto T, Nishizaki Y, et al. Altered fracture callus formation in

	<p><u>chondromodulin-I deficient mice. Bone 2008.</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>♦ <u>Yokoyama A, Takezawa S, Schule R, Kitagawa H, Kato S. Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1. Mol Cell Biol 2008;28:3995-4003.</u></li><li>♦ <u>Yanase T, Fan W, Kyoya K, Min L, Takayanagi R, Kato S, et al. Androgens and metabolic syndrome: lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;109:254-7.</u></li><li>♦ <u>Tanabe M, Kouzmenko AP, Ito S, Sawatsubashi S, Suzuki E, Fujiyama S, et al. Activation of facultatively silenced Drosophila loci associates with increased acetylation of histone H2AvD. Genes Cells 2008.</u></li><li>♦ <u>Takaki H, Ichiyama K, Koga K, Chinen T, Takaesu G, Sugiyama Y, et al. STAT6 Inhibits TGF-beta1-mediated Foxp3 induction through direct binding to the Foxp3 promoter, which is reverted by retinoic acid receptor. J Biol Chem 2008;283:14955-62.</u></li><li>♦ <u>Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids 2008;73:222-31.</u></li><li>♦ <u>Okada M, Takezawa S, Mezaki Y, Yamaoka I, Takada I, Kitagawa H, et al. Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor-alpha. EMBO Rep 2008;9:563-8.</u></li></ul>	
--	---	--

- ♦ Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kato S. AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. Biochem Pharmacol 2008.
- ♦ Ohtake F, Baba A, Fujii-Kuriyama Y, Kato S. Intrinsic AhR function underlies cross-talk of dioxins with sex hormone signalings. Biochem Biophys Res Commun 2008;370:541-6.
- ♦ Murata T, Suzuki E, Ito S, Sawatsubashi S, Zhao Y, Yamagata K, et al. RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in Drosophila. Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:2255-61.
- ♦ Matsumoto T, Shiina H, Kawano H, Sato T, Kato S. Androgen receptor functions in male and female physiology. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;109:236-41.
- ♦ Kouzu-Fujita M, Mezaki Y, Sawatsubashi S, Matsumoto T, Yamaoka I, Yano T, et al. Co-activation of ER{beta} by a gonadotropin-induced cofactor GIOT-4. Mol Cell Biol 2008.
- ♦ Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S. Ligand-dependent interaction between estrogen receptor alpha and adenomatous polyposis coli. Genes Cells 2008;13:723-30.
- ♦ Kimura S, Sawatsubashi S, Ito S, Kouzmenko A, Suzuki E, Zhao Y, et al. Drosophila arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor. Biochem Biophys Res Commun 2008;371:889-93.

- ♦ Iriyama A, Fujiki R, Inoue Y, Takahashi H, Tamaki Y, Takezawa S, et al. A2E, a pigment of the lipofuscin of retinal pigment epithelial cells, is an endogenous ligand for retinoic acid receptor. J Biol Chem 2008;283:11947-53.
- ♦ Honzawa S, Yamamoto Y, Yamashita A, Sugiura T, Kurihara M, Arai MA, et al. The 2alpha-(3-hydroxypropyl) group as an active motif in vitamin D3 analogues as agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu). Bioorg Med Chem 2008;16:3002-24.
- ♦ Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, et al. Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca<sup>2+</sup> absorption between enterocytes. Mol Biol Cell 2008;19:1912-21.
- ♦ Fan W, Yanase T, Nishi Y, Chiba S, Okabe T, Nomura M, et al. Functional potentiation of leptin-signal transducer and activator of transcription 3 signaling by the androgen receptor. Endocrinology 2008;149:6028-36.
- ♦ Asagiri M, Hirai T, Kunigami T, Kamano S, Gober HJ, Okamoto K, et al. Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. Science 2008;319:624-7.
- ♦ Akimoto C, Kitagawa H, Matsumoto T, Kato S. Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. Genes Cells 2008;13:623-33.
- ♦ Takeyama K, Kato S. [Signal transduction mechanisms of steroid



(略)

- hormone receptors]. Nippon Rinsho 2008;66:47-54.
- ◆ Imai Y, Kondoh S, Kato S. [Mechanotransduction via estrogen receptors in bone]. Clin Calcium 2008;18:1272-7.
  - ◆ Kato S. [Function of nuclear receptors in bone remodeling and formation]. Tanpakushitsu Kakusan Koso 2008;53:854-62.
  - ◆ Kato S, Fujiki R. [Molecular biology of nuclear steroid receptor]. Nippon Rinsho 2008;66:2-6.
  - ◆ Takada I, Kato S. [Gene regulation by steroid receptors]. Nippon Rinsho 2008;66:65-9.
  - ◆ Takada I, Kato S. [Molecular mechanism of switching adipocyte / osteoblast differentiation through regulation of PPAR-gamma function.]. Clin Calcium 2008;18:656-61.

(略)

## 目 次

### 1. 研究者名簿

### 2. 研究サブグループ

### 3. 総括研究報告

主任研究者 久保俊一

### 4. 研究成果の刊行に関する一覧

### 5. 分担研究報告

#### A. 疫学調査による臨床疫学特性の把握および発生要因の解明（疫学）

(サブグループリーダー: 廣田良夫、福島若葉)

##### (1) 特発性大腿骨頭壊死症の関連要因に関する系統的レビュー(続報)

阪口元伸、福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

##### (2) 定点モニタリングシステムによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学

新患者についての10年間の集計

福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

藤岡幹浩、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)

##### (3) 特発性大腿骨頭壊死症の発生関連要因に関する多施設共同症例・対照研究(計画)

福島若葉、阪口元伸、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

#### B. 病態解析

##### 1) 臓器移植後大腿骨頭壊死症

(病態)

(サブグループリーダー: 長谷川幸治)

##### (1) 腎移植後大腿骨頭壊死症発生率の最近20年間の動向

後藤 毅、藤岡幹浩、高橋謙治、上島圭一郎、栗林正明、柴谷匡彦、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)

##### (2) 肝移植後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の一例

岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

##### 2) ステロイドの微小循環への作用

(病態)

(サブグループリーダー: 小林千益)

##### (1) グルココルチコイド誘発性血管内皮細胞障害に及ぼす

アルドステロン受容体拮抗薬の効果

赤池雅史 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 循環器内科学)

粟飯原賢一、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 生体情報内科学)

(2) ION における脂肪細胞の役割に関する研究

第 8 報: 骨髄内脂肪組織由来間葉系細胞の脂肪分化に対するピタバスタチンの影響

重松正森、佛淵孝夫(佐賀大学医学部 整形外科)

(3) 高濃度ステロイドによる血管内皮細胞アポトーシスにおける CNP 制御シグナルの解明

田中良哉、岡田洋右、谷川隆久 (産業医科大学医学部第一内科学講座)

(4) SHRSP 大腿骨頭壊死研究及びヒト大腿骨骨髄脂肪細胞研究

熊谷謙治、尾崎 誠、宮田倫明、穂積 晃、坂本和隆、後藤久貴、野崎義博、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 構造病態整形外科学)

(5) 家兔大腿骨壊死モデルにおける骨髄内循環の検討

小平博之、天正恵治 (信州大学医学部運動機能学講座)

堀内博志 (厚生連松代病院整形外科)

小林千益 (諏訪赤十字病院整形外科)

2) 動物モデル

(病態 )

(サブグループリーダー: 神宮司誠也、山本卓明)

(1) ビタミン E の骨壊死抑制効果の検討

栗林正明、藤岡幹浩、高橋謙治、新井祐志、石田雅史、後藤 毅、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)

(2) ステロイド投与家兔における抗酸化ビタミンを用いた骨壊死予防の検討

三上友明、市堰 徹、兼氏 歩、杉森端三、福井清数、北村憲司、

中川慎太郎、三秋恒平、松本忠美 (金沢医科大学 整形外科)

(3) 酸化ストレスラット骨壊死モデルの組織学的検討

坂井孝司、西井 孝、中村宣雄、高尾正樹、花之内健仁、中原一郎、塩見俊行、

津田晃佑、吉川秀樹、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

(4) 骨壊死動物モデル組織検討会のまとめ

骨壊死動物モデルの定義、特徴の文献的検討

高尾正樹、西井孝、坂井孝司、花之内健仁、中原一郎、塩見俊行、津田晃佑、

中村宣雄、吉川秀樹、菅野伸彦 (大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

(5) マウス骨壊死モデルを用いたシンバスタチンの骨壊死に対する作用の解析

田中 栄 (東京大学医学部附属病院 整形外科)

大熊千晶、懸田健史 (順天堂大学医学部 整形外科)

C. 予防法の開発

1) 脂質代謝異常の抑制

(予防 )

(サブグループリーダー: 藤岡幹浩、長澤浩平、山路 健)

- (1) 高脂血症治療薬を用いたステロイド性大腿骨頭壊死症予防法の研究  
石田雅史、藤岡幹浩、平田哲朗、栗林正明、後藤 毅、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)  
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)  
関谷文男、山路 健(順天堂大学医学部膠原病内科)  
田中良哉、岡田洋右(産業医科大学 第一内科学)  
三森経世、野島崇樹  
(京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学)  
竹内 勤、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)  
川人 豊(京都府立医大大学院医学研究科 生体機能制御学)  
黒田 毅  
(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))
- (2) ワルファリンとスタチンによるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防研究  
長澤浩平、多田芳史、小荒田秀一 (佐賀大学医学部膠原病リウマチ内科)  
堀内孝彦 (九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学)  
末松榮一 (国立病院機構九州医療センター膠原病内科)
- (3) 全身性エリテマトーデス患者におけるステロイド性  
大腿骨頭壊死症に対する抗高脂血症剤の予防効果の検討  
関谷文男、山路 健、高崎芳成 (順天堂大学医学部 膠原病内科)  
梁 広石、津田裕士 (順天堂東京江東高齢者医療センター 内科)

2) 遺伝子解析 (予防 )

(サブグループリーダー: 高橋謙治)

- (1) CYP3A 活性の個体差を利用したステロイド性大腿骨頭壊死症の予防に関する研究  
岩切健太郎、金城養典、福永健治、箕田行秀、岩城啓好、高岡邦夫  
(大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科)  
小田 裕 (大阪市立大学大学院医学研究科 麻酔科)

D. 治療指針の確立

1) 診断基準、病型分類、病期分類 (治療 )

(サブグループリーダー: 大園健二、神宮司誠也)

- (1) 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の臨床病理像