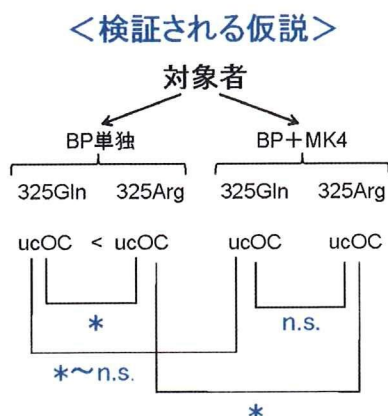


Fig 23



一カーとなるものであり、その濃度が高いことはビタミン K の不足状態を示唆する。本研究計画における対象者は 4 群にわけられ、薬物療法開始後 3 カ月の時点で血清 ucOC 濃度が測定される。ucOC 濃度がより低下していることがビスフォスフォネート製剤による治療効果の指標と考えられるが、GGCX 活性が高い遺伝子型(GGCX325Gln)を持つ場合にはビスフォスフォネート製剤単独と MK4 併用群で有意差がないのに対して、GGCX 活性が低い遺伝子型(GGCX325Arg)を持つ場合には有意差が見出されることなどが予想される。本研究結果の解析によって、ビスフォスフォネート製剤に対する MK4 製剤併用に関する個別化における遺伝子解析の有用性が検証されることが期待される。

E. 結論

(1) 骨粗鬆症ならびに関連疾患の診断・治療の分子標的の同定機能解析とテーラーメイド医療への応用

本年度は、ゲノム医学を活用した ChIP-chip 法(クロマチン免疫沈降法に基づくゲノムタイリングアレイ解析)、ChIP-シーケンス法、独自の GBS 法とマイクロアレイ法等により、骨粗鬆症ならびに関連疾患に関わる遺伝情報制御分子、診断・治療の分子標的を網羅的に探索し、機能解析を行った。特に、エストロゲン、

ビタミン K、グルココルチコイドをはじめとする各種骨作用薬の新規標的因子を明らかにし、分子標的の探索を行い、成長因子、サイトカインシグナル経路に関わる因子や GPCR をはじめとする複数の候補遺伝子を得た。さらに、ヒト遺伝解析について、これまでの 5 万 SNP ならびに 25 万 SNP による遺伝解析により対象者の骨密度、骨関節変形指数、骨加齢疾患・関連疾患に関わる各種バイオマーカーとの関連を 250 人規模の第 1 集団で検討を行い、第 2 集団での検証により、研究協力者である統計専門家と共により詳細な解析を進め複数の疾患感受性遺伝子を明らかにした。知財の確保として、東大 TLO を介して特許出願を行った。有望な候補に対して、細胞レベルと動物レベルで機能解析を行い、薬の標的としての可能性を示した。

(2) 核内受容体と共役因子の同定とその骨粗鬆症ならびに関連疾患との関連

本年度は骨代謝と関連疾患に関わる核内受容体と共役因子について、破骨細胞、軟骨細胞ならびに骨芽細胞特異的ノックアウトマウスのシステムを活用して生体機能解析を行った。特にエストロゲン、アンドロゲン、ビタミン D、ステロイド X 受容体による結果は骨の病態を引き起こすものであり、新しい疾患モデルとして薬物の効果を調べるのに有用である。

(3) 新しい細胞内シグナル伝達因子・膜受容体・酵素の同定、機能解析と骨粗鬆症ならびに関連疾患との関連

細胞内シグナル伝達系では、蛋白質レベルの修飾が大きな意義を持っている。特に、エストロゲンをはじめとする骨作用薬もしくはメカニカルストレスによるリン酸化、さらにはエピジェネティックな蛋白修飾に関わるシグナル伝達機構の解析を進め、新規リン酸化、アセチル化修飾メカニズムを明らかにし、治療標的としての意義を探った。

(4) 骨粗鬆症ならびに関連疾患の標的

SNP の同定と臨床応用に関する研究

ビスフォスフォネート製剤を処方する患者において、ビタミン K2 製剤を併用するか否かの決定に GGCX 遺伝子多型性の判定を利用することの有用性を検討するための臨床研究計画を立案した。

F. 発表

- 論文発表
1. 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* 27, 562-566, 2009.
2. 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.
3. 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* 69, 2935-2940, 2009.
4. Urano, T., Shiraki, M., Usui, T., Sasaki, N., Ouchi, Y., Inoue, S.: A1330V variant of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene decrease Wnt signaling and affect the total body bone mineral density in Japanese women. *Endocr J* 56, 625-631, 2009.
5. Kubo, M., Ijichi, N., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., Takeda, S., Inoue, S.: Modulation of adipogenesis-related gene expression by estrogen-related receptor γ during adipocytic differentiation. *Biochim Biophys Acta - Gene Regulatory Mechanisms* 1789, 71-77, 2009.
6. Urano, T., Shiraki, M., Yamaga, R., Sasaki, N., Ouchi, Y., Inoue, S.: Association of a sequence variation in the gene encoding adiponectin receptor 1 (*ADIPOR1*) with body mass index in the Japanese population. *Anti-Aging Med* 6, 79-82, 2009.
7. Ijichi, N., Ikeda, K., Fujita, M., Usui, T., Urano, T., Azuma, K., Ouchi, Y., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: EPAS1, a dexamethasone-inducible gene in osteoblasts, inhibits osteoblastic differentiation. *Open Bone J* 1, 28-37, 2009.
8. Urano, T., Usui, T., Shiraki, M., Ouchi, Y., Inoue, S.: Association of a single nucleotide polymorphism in the constitutive androstane receptor gene with bone mineral density. *Geriatric Gerontol Int* 9, 235-241, 2009.
9. Kumagai, J., Urano, T., Ogushi, T., Takahashi, S., Horie-Inoue, K., Fujimura, T., Azuma, K., Muramatsu, M., Ouchi, Y., Kitamura, T., Inoue, S.: EBAG9 is a tumor-promoting and prognostic factor for bladder cancer. *Int J Cancer* 124, 799-805, 2009.
10. Takeo, C., Ikeda, K., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Identification of Igf2, Igfbp2 and Enpp2 as estrogen-responsive genes in rat hippocampus. *Endocr J* 56, 113-120, 2009.
11. 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* 19, 140-146, 2009.
12. 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* 27, 574-583, 2009.
13. Fujimura, T., Takahashi, S., Urano, T., Kumagai, J., Murata, T., Ogushi, T., Horie-Inoue, K., Ouchi, Y., Kitamura, T., Muramatsu, M., Homma, Y., Inoue, S.: Expression of cytochrome P450 3A4 and its clinical significance in human prostate cancer. *Urology* 74, 391-397, 2009.
14. Azuma, K., Urano, T., Ouchi, Y., Inoue, S.: Vitamin K2 suppresses proliferation and motility of hepatocellular carcinoma cells by activating steroid and xenobiotic receptor. *Endocr J* 56, 843-849, 2009.
15. Fujimura, T., Takahashi, S., Urano, T., Liu, X., Ogushi, T., Muramatsu, M., Ouchi, Y., Kitamura, T., Homma, Y., Inoue, S.: EBAG9 expression and its clinical significance in human testicular cancer. *Int J Urol* 16, 329-332, 2009.
16. Urano, T., Usui, T., Takeda, S., Ikeda, K., Okada, A., Ishida, Y., Iwayanagi, T., Otomo, J., Ouchi, Y., Inoue, S.: TRIM44 interacts with and stabilizes terf, a TRIM ubiquitin E3 ligase. *Biochem Biophys Res Commun* 383, 263-268, 2009.
17. Gack, M.U., Albrecht, R.A., Urano, T., Inn, K.S., Huang, I.C., Carnero, E., Farzan, M., Inoue, S., Jung, J.U., García-Sastre, A.: Influenza A virus NS1 targets the ubiquitin ligase TRIM25 to evade recognition by RIG-I. *Cell Host Microbe* 5, 439-449, 2009.
18. Suzuki, H., Forrest, A.R., Erik van Nimwegen, Daub C.O., Balwierz, P.J., Irvine, K.M., Lassmann, T., Ravasi, R., Hasegawa, Y., de Hoon, M.J., Katayama, S., Schroder, K., Carninci, P., Tomaru, Y., Kanamori-Katayama, M., Kubosaki, A., Akalin, A., Ando, Y., Arner, E., Asada, M., Asahara, H., Bailey, T., Bajic, V.B., Bauer, D., Beckhouse, A.G., Bertin, N., Björkegren, J., Brombacher, F., Bulger, E., Chalk, A.M., Chiba, J., Cloonan, N., Dawe, A., Dostie, J., Engström, P.G., Essack, M., Faulkner, G.J., Fink, J.L., Fredman, D., Fujimori, K., Furuno, M., Gojobori, T., Gough, J., Grimmond, S.M., Gustafsson, M., Hashimoto, M., Hashimoto, T., Hatakeyama, M., Heinzl, S., Hide, W., Hofmann, O., Hörnquist, M., Huminiecki, L., Ikeo, K., Imamoto, N., Inoue, S., Inoue, Y., Ishihara, R., Iwayanagi, T., Jacobsen, A., Kaur, M., Kawaji, H., Kerr, M.C., Kimura, R., Kimura, S., Kimura, Y., Kitano, H., Koga, H., Kojima, T., Kondo, S., Konno, T., Krogh, A., Kruger, A., Kumar, A., Lenhard, B., Lennartsson, A., Lindow, M., Lizio, M., MacPherson, C., Maeda, N., Maher, C.A., Maqungo, M., Mar, J., Matigian, N.A., Matsuda, H., Mattick, J.S., Meier, S., Miyamoto, S., Miyamoto-Sato, E., Nakabayashi, K., Nakachi, Y., Nakano, M., Nygaard, S., Okayama, T., Okazaki, Y., Okuda-Yabukami, H., Orlando, V., Otomo, J., Pachkov, M., Petrovsky, N., Plessy, C., Quackenbush, J., Radovanovic, A., Rehli, M., Saito, R., Sandelin, A., Schmeier, S., Schönbach, C., Schwartz, A.S., Semple, C.A., Sera, M., Severin, J., Shirahige, K., Simons, C., St-Laurent, G., Suzuki, M., Suzuki, T., Sweet, M.J., Taft, R.J., Takeda, S., Takenaka, Y., Tan, K., Taylor, M.S., Teasdale, R.D., Tegnér, J., Teichmann, S., Valen, E., Wahlestedt, C., Waki, K., Waterhouse, A., Wells, C.A., Winther, O., Wu, L., Yamaguchi, K., Yanagawa, H.,

- Yasuda, J., Zavolan, M., Hume, D.A., Arakawa, T., Fukuda, S., Imamura, K., Kai, C., Kaiho, A., Kawashima, T., Kawazu, C., Kitazume, Y., Kojima, M., Miura, H., Murakami, K., Murata, M., Ninomiya, N., Nishiyori, H., Noma, S., Ogawa, C., Sano, T., Simon, C., Tagami, M., Takahashi, Y., Kawai, J., Hayashizaki, Y.: The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line. *Nat Genet* 41, 553-562, 2009.
19. Poeck, H., Bscheider, M., Gross, O., Finger, K., Roth, S., Rebsamen, M., Hanneschlager, N., Schlee, M., Rothenfusser, S., Barchet, W., Kato, H., Akira, S., Inoue, S., Endres, S., Peschel, C., Hartmann, G., Hornung, V., Ruland, J.: RIG-I is a dual activator of Card9 and inflammasome signaling for IL-1 β production upon RNA virus recognition. *Nat Immunol* 11, 63-69, 2010.
 20. Urano, T., Narusawa, K., Kobayashi, S., Shiraki, M., Horie-Inoue, K., Sasaki, N., Hosoi, T., Ouchi, Y., Nakamura, T., Inoue, S.: Association of HTRA1 promoter polymorphism with spinal disc degeneration in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 28, 220-226, 2010.
 21. Ikeda, K., Fukushima, T., Ogura, H., Tsukui, T., Mishina, M., Muramatsu, M., Inoue, S.: Estrogen regulates the expression of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit epsilon 4 (*Grin2d*), that is essential for the normal sexual behavior in female mice. *FEBS Lett* 584, 806-810, 2010.
 22. Fujimura, T., Takahashi, S., Urano, T., Ijichi, N., Ikeda, K., Kumagai, J., Murata, T., Takayama, K., Horie-Inoue, K., Ouchi, Y., Muramatsu, M., Homma, Y., Inoue, S.: Differential expression of estrogen-related receptors β and γ (ERR β and ERR γ) and their clinical significance in human prostate cancer. *Cancer Science* 10, 646-51, 2010.
 23. Mori, K., Horie-Inoue, K., Gehlbach, P.L., Takita, H., Kabasawa, S., Kawasaki, I., Ohkubo, T., Kurihara, S., Iizuka, H., Miyashita, Y., Katayama, S., Awata, T., Yoneya, S., Inoue, S.: Phenotype and Genotype Characteristics of Age-related Macular Degeneration in a Japanese Population. *Ophthalmol*, in press.
 24. Ueyama, K., Ikeda, K., Sato, W., Nakasato, N., Horie-Inoue, K., Takeda, S., Inoue, S.: Knock-down of Efp by DNA-modified small interfering RNA inhibits breast cancer cell proliferation and *in vivo* tumor growth. *Cancer Gene Ther*, in press.
 25. Azuma, K., Urano, T., Ouchi, Y., Inoue, S.: Glucocorticoid-induced gene tripartite motif-containing 63 (TRIM63) promotes differentiation of osteoblastic cells. *Endocr J*, in press.
 26. Kim, M., Kondo, T., Takada, I., Youn, M., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shiode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F., Kato, S.: DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature* 461, 1007-1012, 2009.
 27. Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, R.G., Kitagawa, H., Kato, S.: GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic acid-induced granulopoiesis. *Nature* 459, 455-459, 2009.
 28. Yamagata, K., Fujiyama, S., Ito, S., Ueda, T., Murata, T., Naitou, M., Takeyama, K., Minami, Y., O'Malley, B.W., Kato, S.: Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor. *Mol Cell* 36, 340-347, 2009.

29. Yoshimura, K., Kitagawa, H., Fujiki, R., Tanabe, M., Takezawa, S., Takada, I., Yamaoka, I., Yonezawa, M., Kondo, T., Furutani, Y., Yagi, H., Yoshinaga, S., Masuda, T., Fukuda, T., Yamamoto, Y., Ebihara, K., Li, D. Y., Matsuoka, R., Takeuchi, J.K., Matsumoto, T., Kato, S.: Distinct function of 2 chromatin remodeling complexes that share a common subunit, Williams syndrome transcription factor (WSTF). *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 9280-9285, 2009.
30. Suzuki, E., Zhao, Y., Ito, S., Sawatsubashi, S., Murata, T., Furutani, T., Shirode, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Ueda, T., Fujiyama, S., Lim, J., Matsukawa, H., Kouzmenko, A.P., Aigaki, T., Tabata, T., Takeyama, K., Kato, S.: Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 3818-3822, 2009.
31. Kouzu-Fujita, M., Mezaki, Y., Mtsumoto, T., Yamaoka, I., Sawatsubashi, S., Yano, T., Taketani, Y., Kitagawa, H., Kato, S.: Co-activation of estrogen receptor β by a gonadotropin-induced cofactor GIOT-4. *Mol Cell Biol* 29, 83-92, 2009.
32. Imai, Y., Nakamura, T., Matsumoto, T., Takaoka, K., Kato, S.: Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Metab* 27, 127-130, 2009.
33. Oya, H., Yokoyama, A., Yamaoka, I., Fujiki, R., Yonezawa, M., Youn, M.-Y., Takada, I., Kato, S., Kitagawa, H.: Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes. *J Biol Chem* 284, 32472-32482, 2009.
34. Zhao, Y., Takeyama, K., Sawatsubashi, S., Ito, S., Suzuki, E., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Shirode, Y., Kouzmenko, A.P., Li, F., Tabata, T., Kato, S.: Corepressive action of CBP on androgen receptor transactivation in pericentric heterochromatin in a Drosophila experimental model system. *Mol Cell Biol* 29, 1017-1034, 2009.
35. Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A., Kato, S.: Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol* 310, 3-10, 2009.
36. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets* 13, 593-603, 2009.
37. Iwasawa, M., Miyazaki, T., Nagase, Y., Akiyama, T., Kadono, Y., Nakamura, M., Oshima, Y., Yasui, T., Matsumoto, T., Nakamura, T., Kato, S., Hennighausen, L., Nakamura, K., Tanaka, S.: The antiapoptotic protein Bcl-xL negatively regulates the bone-resorbing activity of osteoclasts in mice. *J Clin Invest* 19, 3149-3159, 2009.
38. Suzuki, H.I., Yamagata, K., Sugimoto, K., Iwamoto, T., Kato, S., Miyazono, K.: Modulation of microRNA processing by p53. *Nature* 460, 529-533, 2009.
39. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: Wnt and PPAR γ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 5, 442-447, 2009.
40. Sawatsubashi, S., Murata, T., Lim, J., Fujiki, R., Ito, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Zhao, Y., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Umetsu, D., Ito, T., Takeyama, K., Kato, S.: Histone chaperone DEK coactivates a nuclear receptor: a functional link to leukemia. *Genes Dev* 24, 159-170, 2010.

41. Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M.-S., Mezaki, Y., Tshushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S., Kamimura, T.: CDP/Cut is an osteoblastic co-activator of the vitamin D receptor (VDR). *J Bone Miner Res*, in press.
42. Tanaka, M., Sasaki, K., Kamata, R., Hoshino, Y., Yanagihara, K., Sakai, R.: A novel RNA-binding protein, Ossa/C9orf10 regulates activity of Src kinases to protect cells from oxidative stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 29, 402-413, 2009.
43. Miyake, I., Ohira, M., Nakagawara, A., Sakai, R.: Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28, 662-673, 2009.
44. Ikeda, J., Oda, T., Inoue, M., Uekita, T., Sakai, R., Okumura, M., Aozasa, K., Morii, E.: Expression of CUB domain containing protein (CDCP1) is correlated with prognosis and survival of patients with adenocarcinoma of lung. *Cancer Sci* 100, 429-433, 2009.
45. Futami, H., Sakai, R.: RET protein promotes non-adherent growth of NB-39-nu neuroblastoma cell line. *Cancer Sci* 100, 1034-1039, 2009.
46. Tanaka, M., Kamata, R., Yanagihara, K., Sakai, R.: Suppression of gastric cancer dissemination by ephrin-B1-derived peptide. *Cancer Sci* 101, 87-93, 2010.
47. Mori, S., Kou, I., Sato, H., Emi, M., Ito, H., Hosoi, T., Ikegawa, S.: Nucleotide variations in genes encoding carbonic anhydrase 8 and 10 associated with femoral bone mineral density in Japanese female with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 27, 213-216, 2009.
48. Orimo, H., Yaegashi, Y., Onoda, T., Fukushima, Y., Hosoi, T., Sakata, K.: Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 4, 71-77, 2009.
49. Liu, M., Kurosaki, T., Suzuki, M., Enomoto, Y., Nishimatsu, H., Arai, T., Sawabe, M., Hosoi, T., Homma, Y., Kitamura, T.: Significance of common variants on human chromosome 8q24 in relation to the risk of prostate cancer in native Japanese men. *BMC Genet* 10, 37, 2009.
50. Kurosaki, T., Suzuki, M., Enomoto, Y., Arai, T., Sawabe, M., Hosoi, T., Homma, Y., Kitamura, T.: Polymorphism of cytochrome P450 2B6 and prostate cancer risk: a significant association in a Japanese population. *Int J Urol* 16, 364-368, 2009.
51. Sawabe, M., Arai, T., Araki, A., Hosoi, T., Kuchiba, A., Tanaka, N., Naito, T., Oda, K., Ikeda, S., Muramatsu, M.: Smoking confers a MTHFR 677C>T genotype-dependent risk for systemic atherosclerosis: results from a large number of elderly autopsy cases that died in a community-based general geriatric hospital. *J Atheroscler Thromb* 16, 91-104, 2009.
52. Tokuda, H., Hosoi, T., Hayasaka, K., Okamura, K., Yoshimi, N., Kozawa, O.: Overexpression of protein kinase C- δ plays a crucial role in interleukin-6-producing pheochromocytoma presenting with acute inflammatory syndrome: a case report. *Horm Metab Res* 41, 333-338, 2009.
53. Mori, S., Fuku, N., Chiba, Y., Tokimura, F., Hosoi, T., Kimbara, Y., Tamura, Y., Araki, A., Tanaka, M., Ito, H.: Cooperative effect of serum 25-hydroxyvitamin D concentration and a polymorphism of transforming growth factor- β 1 gene on the prevalence of vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, in press.

2. 学会発表
【国際学会】

1. Azuma, K., Urano, T., Watabe, T., Ouchi, Y., Inoue, S.: PROX1 associates with Steroid and Xenobiotic Receptor and negatively regulates its transcription activity (2009.6.10-13) The Endocrine Society's 99th annual meeting, Washington, DC, USA.
2. Ikeda, K., Ijichi, N., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Altered expression profiles of nuclear receptors and FOX transcription factors in tamoxifen-resistant breast cancer cells. (2009.6.21-26) Keystone Symposia, Killarney, Ireland.
3. Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Identification of androgen receptor binding sites and histone acetylation sites in human prostate cancer cells through chromatin immunoprecipitation microarray analysis, (2009.8.9-14) FASEB Summer Research Conferences, Lucca, Italy.
4. Urano, T., Narusawa, K., Shiraki, M., Hosoi, T., Ouchi, Y., Nakamura, T., Inoue, S.: A single nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein gene (HAPLN1) is associated with spinal osteophyte formation and disc narrowing in postmenopausal Japanese women. (2009.9.11-15) American Society of Bone and Mineral Research 31st Annual Meeting, Denver, Colorado, USA.
5. Ikeda, K., Ijichi, N., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Nuclear receptors, FOX transcription factors and short RNAs regulated by estrogen in human breast cancer MCF-7 cells and its tamoxifen-resistant clones. (2009.9.25-29) Nuclear Receptors: from molecular mechanisms to molecular medicine, EMBO, Dubrovnik, Croatia.
6. Inoue, S.: [Symposium] Cytochrome c oxidase subunit 7 -related protein (COX7RP) modulates mitochondrial respiratory function and energy production. (2009.11.4-6) CIB-KSBSB Joint Conference, Bioinfo 2009, The 10th International Conference, Busan, Korea.
7. Shigekawa, T., Ijichi, N., Takayama, S., Tsuda, H., Ikeda, K., Horie, K., Osaki, A., Saeki, T., Inoue, S.: FOXP1 as a potential ER coregulator in human breast cancer. (2009.12.9-13) San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA.
8. Obinata, D., Takayama, K., Urano, T., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Ouchi, Y., Takahashi, S., Inoue, S.: Oct1 positively regulates androgen receptor-mediated enhancer activity of ACSL3, A 5.' fusion partner of ETV1 in prostate cancer. (2010.1.9-10) The 21st Annual Meeting of Asia-Pacific Endocrine Conference, Taipei, Taiwan.
9. Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Inoue, S.: Altered androgen regulation of gene expression in antiandrogen-resistant and androgen-derived prostate cancer LNCaP cells. (2010.3.21-26) Keystone Symposia, Keystone, Colorado, USA.
10. Inoue, S.: [Symposium] Novel Targets for Sex Steroid Hormones. (2010.3.26-30) 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan.
11. Takayama, K., Suzuki, T., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Urano, T., Ouchi, Y., Inoue, S.: A cell cycle regulator, transforming acidic coiled-coil protein 2 (TACC2), is an androgen-regulated gene that promotes prostate cancer progression. (2010.3.26-30) 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan.
12. Kubo, M., Ijichi, N., Ikeda, K.,

- Horie-Inoue, K., Takeda, S., Inoue, S.: Estrogen-related receptor γ modulates adipogenesis-related gene expression during adipocytic differentiation. (2010.3.26-30) 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan.
13. Ueyama, K., Ikeda, K., Satou, W., Horie-Inoue, K., Takeda, S., Inoue, S.: Estrogen-responsive finger protein (Efp) as a therapeutic target for breast cancer utilizing DNA-modified small interfering RNA. (2010.3.26-30) 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan.
 14. Kato, S.: Regulated histone methylase / demethylase complexes supporting nuclear receptors. (2009.4.9-10) International Joint Symposium on "Cell Fate Regulation Research: Molecular Basis and Therapeutic Potentials", Kumamoto, Japan.
 15. Kato, S.: Transcriptional regulation of steroid action. (2009.4.29-5.2) The New York Academy of Sciences (NYAS), 3rd Conference on Skeletal Biology and Medicine, New York, USA.
 16. Kato, S.: Nuclear O-glycosylation regulates histone methyltransferase activity of MLL5 during retinoic acid-induced differentiation. (2009.5.12-13) The 66th Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology Annual Meeting, Seoul, Korea.
 17. Kato, S.: Non-canonical Wnt signaling and the osteoblast-adipocyte lineage decision. (2009.5.23-27) 36th European Symposium on Calcified Tissues, Vienna, Austria.
 18. Kato, S.: Nuclear vitamin D receptor-regulated expression of the human CYP27B1 gene mediated the DNA methylation / demethylation. 16th International Conference on Cytochrome P450, Okinawa, Japan (2009.6.21-25)
 19. Kato, S.: The Role of histone modifying enzymes in gene regulation. (2009.6.23-26) The 24th Naito Conference "Nuclear Dynamics and RNA [II]", Sapporo, Japan.
 20. Kato, S.: Epigenetic regulators for nuclear receptors. (2009.8.2-7) 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai, China.
 21. Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, G.R., Kitagawa, H., Kato, S.: GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-acid-induced granulopoiesis. (2009.8.2-7) 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai, China.
 22. Kato, S.: Regulated histone methyltransferase / Demethyltransferase supporting nuclear receptor function. (2009.8.23-28) Spetses Summer school in Athens, Athens, Greece.
 23. Kato, S.: Regulated histone methyltransferases supporting nuclear. (2009.9.8) Dana-Farber Cancer Institute (Affiliated to Harvard Medical School) Seminar, Boston, USA.
 24. Kato, S.: Biology and physiology of steroid hormone receptor. (2009.9.9-11) Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) / European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology, New York, USA.
 25. Youn, M.-Y., Takada, I., Imai, Y., Kato, S.: A histone demethylase, Jmjd5, is an osteoclastogenic regulator. (2009.9.11-15) American Society of Bone and Mineral Research, 31st Annual Meeting, Denver, USA.
 26. Kato, S.: Regulated histone

- methyltransferase / demethylase supporting nuclear receptor function. (2009.9.25-29) EMBO Conference, Nuclear Receptor: from molecular mechanisms to molecular medicine, Dubrovnik, Croatia.
27. Kato, S.: Epigenetic modifications supporting VDR-mediated gene regulations. (2009.10.4-8) 14th Workshop on Vitamin D, Brugge, Belgium.
28. Oya, H., Takeyama, K., Yokoyama, A., Fujiki, R., Youn, M.-Y., Takada, I., Kato, S., Kitagawa, H.: Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes. (2009.10.4-8) 14th Workshop on Vitamin D, Brugge, Belgium.
29. Yamamoto, Y., Memezawa, A., Takagi, K., Ochiai, E., Shindo M., Kato, S.: A tissue-specific function by unliganded VDR. (2009.10.4-8) 14th Workshop on Vitamin D, Brugge, Belgium.
30. Kondo, T., Kim, M.-S., Matsumoto, T., Yamamoto, Y., Takeyama, K., Kato, S.: DNA Demethylation factor, MBD4 is a key molecule in the vitamin D metabolism. (2009.10.4-8) 14th Workshop on Vitamin D, Brugge, Belgium.
31. Kato, S.: Transcriptional regulation of steroid action. (2010.1.15-17) 2nd World Conference, Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topics in Endocrinology, Miami, USA.
32. Kato, S.: Epigenetic regulators supporting nuclear receptor function. Korea-Japan Chromatin & Epigenetics Joint Symposium 2010, Gangwon-do, Korea (2010.1.21-22)
33. Sakai, R.: Regulation of invasion and metastasis by a Src substrate, CDCP1. (2009.7.7-9) 2nd DKFZ-NCC Workshop on Cancer Research, Tokyo, Japan.
34. Sakai, R.: Role of membrane protein, CDCP1 in tumor metastasis and invasion. (2009.9.16-19) Japanese-German Cancer Workshop, Hamburg, Germany.
35. Sogabe, N., Maruyama, R., Hosoi, T., Goseki-Sone, M.: Effects of vitamin K₁ (phylloquinone) or vitamin K₂ (menaquinone-4) on bone metabolism in growing female rats. (2009.9.11-15) American Society of Bone and Mineral Research 31st Annual Meeting, Denver, Colorado, USA.

【国内学会】

- 高山賢一、堀江公仁子、池田和博、浦野友彦、鈴木貴、藤村哲也、高橋悟、堤修一、油谷浩幸、大内尉義、井上聡：[YIA 受賞] ヒトゲノムにおけるアンドロゲン受容体結合部位ならびにヒストン蛋白修飾の包括的解析による新規前立腺癌診断・治療標的の同定 (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術集会 (群馬)
- 東浩太郎、堀江公仁子、大内尉義、林慎一、堺隆一、井上聡：Tubulin 脱アセチル化を介するエストロゲンおよび SERM の新規核外作用 (2009.5.9) 第5回 SERM 研究会 (東京)
- 池田和博、井上聡：核内受容体および関連因子のタモキシフェン耐性乳がん細胞における発現制御とその役割 (2009.5.9) 第5回 SERM 研究会 (東京)
- 井上聡：[シンポジウム] 新しいミトコンドリア酸化的リン酸化制御因子の発見とそのがんと代謝における役割 (2009.5.28-29) 第9回日本抗加齢医学会総会 (東京)
- 浦野友彦、大内尉義、井上聡：[シンポジウム] 骨・関節の老化におけるゲノムバイオマーカーの探索と同定 (2009.5.28-29) 第9回日本抗加齢医学会総会 (東京)

6. 東浩太郎、大内尉義、井上聡：[シンポジウム] 運動器の加齢変化と加齢障害-骨関節のアンチエイジングとビタミンK (2009.5.28-29) 第9回日本抗加齢医学会総会 (東京)
7. 小林聖未、浦野友彦、成澤研一郎、白木正孝、堀江公仁子、細井孝之、大内尉義、中村利孝、井上聡：加齢性黄斑変形症の発症に寄与する HTRA1 プロモーター遺伝子多型は加齢に伴う脊椎変形にも影響を及ぼす (2009.5.28-29) 第9回日本抗加齢医学会総会 (東京)
8. 井上聡：核内受容体の相互作用による標的遺伝子発現ネットワークの調節とその病態における意義 (2009.6.14-16) 合同班会議 2009・文部科学省特定領域研究「遺伝情報発現における DECODE システムの解明」(富山)
9. 池田和博、伊地知暢広、山賀亮之介、井上聡：核内受容体およびフォークヘッド転写因子の乳癌細胞における発現調節と細胞増殖に対する機能 (2009.6.14-16) 合同班会議 2009・文部科学省特定領域研究「遺伝情報発現における DECODE システムの解明」(富山)
10. 井上聡：[フォーラム] Aging Science Forum 2009、エイジングサイエンスのホットトピック、ホルモン補充療法のバイオロジ (2009.6.18-20) 第51回日本老年医学会学術集会 (横浜)
11. 浦野友彦、白木正孝、細井孝之、中村利孝、大内尉義、井上聡：脊椎変形に影響を及ぼす遺伝的素因の解析 (2009.6.18-20) 第51回日本老年医学会学術集会 (横浜)
12. 東浩太郎、浦野友彦、伊地知暢広、池田和博、堀江公仁子、大内尉義、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 TRIM63、EPAS1 の機能解析 (2009.6.18-20) 第51回日本老年医学会学術集会 (横浜)
13. 東浩太郎、浦野友彦、堀江公仁子、大内尉義、井上聡：骨髄ストローマ細胞におけるエストロゲン作用 (2009.7.23-25) 第27回日本骨代謝学会学術集会 (大阪)
14. 井上聡：[シンポジウム] 乳がんと子宮がんにおけるエストロゲン応答遺伝子を標的とした臨床応用へのアプローチ-エストロゲン依存性がんのトランスレーショナルリサーチ- (2009.7.31-8.1) 第10回ホルモンと癌研究会 (仙台)
15. Urano, T., Tsukui, T., Usui, T., Ikeda, K., Takayama, K., Azuma, K., Ouchi, Y., Inoue, S.: Estrogen-responsive finger protein as a tumor-promoting factor and a therapeutic target for breast cancer. (2009.10.1-3) 第68回日本癌学会学術総会 (横浜)
16. Takayama, K., Tsutsumi, S., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Urano, T., Ouchi, Y., Aburatani, H., Inoue, S.: RUNX1 is a novel androgen-regulated gene that modulates AR transcriptional activity and prostate cancer cell proliferation. (2009.10.1-3) 第68回日本癌学会学術総会 (横浜)
17. Shigekawa, T., Ijichi, N., Takayama, S., Tsuda, H., Ikeda, K., Horie, K., Osaki, A., Saeki, T., Inoue, S.: FOXP1 modulates estrogen signaling in breast cancer. (2009.10.1-3) 第68回日本癌学会学術総会 (横浜)
18. 井上聡：[イブニング] ビタミン K 作用機序の新しい展開 (2009.10.14-16) 第11回日本骨粗鬆症学会 (名古屋)
19. 浦野友彦、白木正孝、臼井貴彦、大内尉義、井上聡：SNP アレイを用いた5万遺伝子多型からの骨量規定因子の探索 (2009.10.14-16) 第11回日本骨粗鬆症学会 (名古屋)
20. 東浩太郎、浦野友彦、堀江公仁子、大内尉義、井上聡：骨髄ストローマ細胞

- におけるグルココルチコイド作用 (2009.10.14-16) 第 11 回日本骨粗鬆症学会 (名古屋)
21. 井上聡: 乳がん、子宮がん、前立腺がんの増殖と悪性化のシグナル経路 (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 22. 堀江公仁子、森圭介、神田将和、粟田卓也、岡崎康司、米谷新、井上聡: 加齢黄斑変性の罹患リスク予測の検討 (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 23. 津久井通、井上聡: ビタミン K 依存性 GGCX KO マウスの肝臓作用と標的蛋白質の検索 (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 24. 池田和博、上山和也、佐藤航、堀江公仁子、井上聡: エストロゲン応答遺伝子 Efp、COX7RP に対する二本鎖核酸分子の乳がん・子宮がん治療への応用 (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 25. 伊地知暢広、重川崇、池田和博、堀江公仁子、大崎昭彦、佐伯俊昭、井上聡: ERR γ のヒト乳がん細胞 MCF7 におけるエストロゲン応答性と ER 転写活性に対する作用 (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 26. 重川崇、伊地知暢広、高山紗由美、津田均、池田和博、堀江公仁子、大崎昭彦、佐伯俊昭、井上聡: フォークヘッド転写因子 FOXP1 は乳癌においてエストロゲンシグナル調節に関与する (2009.11.3) 第 7 回 RCGM フロンティアシンポジウム (埼玉)
 27. 井上聡: [シンポジウム] アンドロゲン・核内受容体と前立腺がん (2009.11.14) 第 17 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福岡)
 28. 池田和博、井上聡: Grn2d、Enpp2、Igf2、Igf2bp2 遺伝子は脳におけるエストロゲン応答遺伝子である (2009.11.14) 第 17 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福岡)
 29. 大日方大亮、高山賢一、浦野友彦、堀江公仁子、池田和博、大内尉義、高橋悟、井上聡: 前立腺癌において ETS Family と癒合する遺伝子 ACSL3 のアンドロゲン応答に Oct-1 が重要である (2009.11.14) 第 17 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福岡)
 30. Urano, T., Ikeda, K., Ouchi, Y., Inoue, S.: Estrogen-responsive finger protein is a tumor-promoting factor that enhances NF- κ B activity for breast and prostate cancers. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
 31. Murata, T., Takayama, K., Urano, T., Fujimura, T., Kumagai, J., Takahashi, S., Ouchi, Y., Homma, Y., Inoue, S.: 14-3-3zeta, an androgen responsive gene, plays an important role in enhancement of motility and acquirement of resistance to apoptosis in prostate cancer. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
 32. Obinata, D., Takayama, K., Urano, T., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Ouchi, Y., Takahashi, S., Inoue, S.: A novel androgen -responsive gene, ARFGAP3, promotes prostate cancer cell proliferation. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
 33. Ikeda, K., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Cytochrome c oxidase subunit 7-related protein (COX7RP) is a modulator of mitochondrial respiratory function and energy production. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
 34. Ikeda, K., Ijichi, N., Horie-Inoue, K., Inoue, S.: Estrogen regulation of nuclear receptors, FOX transcription factors, and short RNAs in human breast cancer MCF-7 cells and in tamoxifen-resistant (TamR) and long-term estradiol-deprived

- (LTED) MCF7 clones. (2010.1.18-20) 国際シンポジウム&冬のワークショップ:2010年 遺伝情報 DECODE (転写研究会共催) (新潟)
35. 村田太郎、高山賢一、浦野友彦、藤村哲也、熊谷仁平、高橋悟、大内尉義、本間之夫、井上聡:14-3-3ζは前立腺癌細胞においてアンドロゲンに応答し、アンドロゲン受容体による転写を促進し、増殖能、運動能の亢進、アポトーシス耐性の獲得に寄与する (2010.1.23) 第10回関東ホルモンと癌研究会 (東京)
36. 伊地知暢広、重川崇、池田和博、堀江公仁子、津田均、大崎昭彦、佐伯俊昭、井上聡:ヒト乳がん細胞株 MCF7 細胞におけるエストロゲン関連受容体 ER γ のエストロゲン応答性と ER 転写活性に対する作用 (2010.1.23) 第10回関東ホルモンと癌研究会 (東京)
37. 重川崇、伊地知暢広、高山紗由美、津田均、池田和博、堀江公仁子、大崎昭彦、佐伯俊昭、井上聡:フォークヘッド転写因子 FOXP1 は乳癌においてエストロゲンシグナル調整に関与する (2010.1.23) 第10回関東ホルモンと癌研究会 (東京)
38. 大日方大亮、高山賢一、浦野友彦、堀江公仁子、池田和博、大内尉義、高橋悟、井上聡:前立腺癌における癒合遺伝子のアンドロゲン応答性に関わる AR と Oct-1 転写因子の強調作用 (2010.2.19-20) 第19回日本泌尿器科分子・細胞研究会 (神戸)
39. 井上聡: [Symposium] New Target Genes for Sex Steroid Hormones. (2010.3.5-7) 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (京都)
40. 東浩太郎、浦野友彦、堺隆一、大内尉義、井上聡: [YIA 受賞] エストロゲンの新規 nongenomic 作用である tubulin 脱アセチル化の乳癌の進展・ホルモン療法耐性化に対する役割 (2010.3.25-28) 第83回日本内分泌学会学術総会 (京都)
41. 村田太郎、高山賢一、浦野友彦、高橋悟、大内尉義、本間之夫、井上聡: アンドロゲン応答性の miRNA である miR-148a は CAND1 を標的遺伝子として前立腺癌細胞の増殖を促進する (2010.3.25-28) 第83回日本内分泌学会学術総会 (京都)
42. 北川浩史、大矢博之、山岡育子、藤木亮次、吉村公宏、横山敦、神津円、高田伊知郎、加藤茂明: 核内受容体転写修飾因子として機能するクロマチン構造変換複合体の新規細胞内シグナル依存性機能制御メカニズムの解明 (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋)
43. 大竹史明、藤井義明、加藤茂明: ダイオキシン受容体はリガンド依存性ユビキチンリガーゼである (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋)
44. 上田崇、伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、山形薫、藤山沙理、田辺真彦、木村周平、林珍仙、村田拓哉、松川紘之、武山健一、加藤茂明: アンドロゲン受容体新規転写共役抑制因子を介したアンドロゲン依存性癌の分子機構の解析 (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋)
45. 近藤剛史、金美善、高田伊知郎、松本高広、武山健一、加藤茂明: ビタミン D3 1 α 水酸化酵素遺伝子上で、活性型ビタミン D 依存的な転写抑制解除に関与する脱メチル化酵素 MBD4 欠損マウスは、ビタミン D 代謝機構の破綻を呈する (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋)
46. 岡田麻衣子、竹澤慎一郎、目崎喜弘、高田伊知郎、北川浩史、加藤茂明: 細胞周期依存的な ER α 転写制御機構の解析 (2009.4.23-25) 第82回日本内分泌学会学術総会 (前橋)

47. 横田健一、大竹史明、北川浩史、加藤茂明：ミネラルコルチコイド受容体(MR)による未知臓器傷害メカニズムの解析 (2009.4.23-25) 第 82 回日本内分泌学会学術総会 (前橋)
48. 近藤剛史、金美善、高田伊知郎、松本高広、加藤茂明：MBD4 はビタミン D 生合成調節因子である (2009.7.23-25) 第 27 回日本骨代謝学会学術集会 (大阪)
49. 延珉榮、高田伊知郎、今井祐記、加藤茂明：ヒストンメチル化酵素、Jmjd5 は破骨細胞形成抑制因子である (2009.7.23-25) 第 27 回日本骨代謝学会学術集会 (大阪)
50. 北川浩史、山岡育子、岡田麻衣子、藤山沙理、加藤茂明：炎症制御に関与するグルココルチコイドレセプター (GR) の分解制御メカニズムの解析 (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
51. Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba W, Roeder, R.G., Kitagawa, H., Kato, S.: Nuclear O-glycosylation of a histone methyltransferase facilitates retinoic-acid-induced differentiation. (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
52. 大竹史明、藤井義明、加藤茂明：ダイオキシン受容体はリガンド依存性ユビキチンリガーゼである (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
53. 近西俊洋、藤木亮次、橋場和華、加藤茂明：O-結合型 N-アセチルグルコサミン転移酵素(OGT)の核内新規相互作用因子の探索 (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
54. 関根弘樹、三村純正、大島基彦、渡辺要平、五十嵐勝秀、菅野純、生田統悟、川尻要、加藤茂明、藤井義明：AhR の LPS 刺激に対する抗炎症的作用機構の解明 (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
55. 横山敦、藤山沙理、北川浩史、加藤茂明：ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 による神経分化制御メカニズムの解析 (2009.10.21-24) 第 82 回日本生化学会大会 (神戸)
56. 北川浩史、加藤茂明：グルココルチコイドレセプター (GR) による炎症制御メカニズムの解析 (2009.11.4) 第 17 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福岡)
57. 藤木亮次、北川浩史、加藤茂明：核内糖修飾を介する血球分化促進機構 (2009.11.4) 第 17 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福岡)
58. 村田拓哉、伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、田辺真彦、藤山沙理、木村周平、上田崇、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明：核輸送制御とクロマチン構造調節の相互作用を担う新規因子の探索 (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
59. 近藤剛史、金美善、高田伊知郎、松本高広、加藤茂明：MBD4 はビタミン D 生合成調節因子である (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
60. 井上和樹、松本高広、肥塚真実子、加藤茂明：Y 染色体遺伝子 Uty の性差形成における機能解析 (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
61. 岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明：ER α は M 期特異的に E3 ligase 複合体を形成する (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
62. 朝妻知子、西川亜美、岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明：ビタミン D レセプターのユビキチンリガーゼ活性の生理機能解明 (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
63. 橋山幸世、大竹史明、岡田麻衣子、加藤茂明：AhR のユビキチンリガーゼ活性の細胞周期依存的調節機構の解析 (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
64. Ohtake, F., Baba, A., Okuno, Y., Kato, S.:

- A signal-dependent histone demethylase complex in regulation of gluconeogenic genes. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
65. Ito, S., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Kimura, S., Ueda, T., Fujiyama, S., Murata, T., Matsukawa, H., Lim, J., Takeyama, K., Kato, S.: BAHD1, a novel chromatin reorganization factor regulates histone gene expression through heterochromatin formation. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
66. Youn, M.Y., Takada, I., Imai, Y., Kato, S.: A histone demethylase, Jmjd5, is an osteoclastogenic regulator. (2009.12.9-12) 第 32 回日本分子生物学会年会 (横浜)
67. 堺隆一、田中正光：スキルス胃がんの酸化ストレス抵抗性に関わる分子 Ossa の機能解析 (2009.7.23-24) 第 18 回日本がん転移学会学術集会・総会 (旭川)
68. 上北尚正、堺隆一：CDCP1 は膵癌の転移・浸潤能に関わる予後因子である (2009.7.23-24) 第 18 回日本がん転移学会学術集会・総会 (旭川)
69. 二見仁康、堺隆一：神経芽腫細胞株におけるレチノイン酸による ALK の発現抑制及びアポトーシス誘導との関わり (2009.10.1-3) 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜)
70. 上北尚正、堺隆一：Src キナーゼ基質 CDCP1 による転移・浸潤の制御 (2009.10.1-3) 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜)
71. 澤井勇一郎、大木理恵子、堺隆一：癌遺伝子 Src の下流因子 p130Cas の C 末端断片化のがん化及びがん転移における意義 (2009.10.1-3) 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜)
72. 宮澤悠里、上北尚正、堺隆一：膵臓がんにおける CDCP1 発現と転移・予後との関わり (2009.10.1-3) 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜)
73. 八木玲子、田中正光、堺隆一：スキルス胃癌細胞の腹膜播種における ARAP3 の役割 (2009.10.1-3) 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜)
74. 堺隆一、田中正光：癌の酸化ストレス抵抗性に関わる新規分子 Ossa の機能解析 (2009.11.13-14) 第 4 回日本プロテインホスファターゼ研究会学術総会 (熊本)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 発明の名称：「肥満素因の評価方法及びキット、並びに、抗肥満薬及びそのスクリーニング方法、非ヒト動物、脂肪組織、脂肪細胞」、出願番号：特願 2009-119012、出願日：2009 年 5 月 15 日、発明者：井上聡・浦野友彦・大内尉義・白木正孝、出願人：国立大学法人東京大学
 2. 発明の名称：「齢黄斑変性症易罹患性の判定マーカー並びに判定方法及び判定キット」、出願番号：特願 2009-298772、出願日：2009 年 12 月 28 日、発明者：井上聡・井上公仁子・森圭介・米谷新、出願人：学校法人埼玉医科大学
 3. 発明の名称：「糖代謝、脂質代謝、肥満、及び寿命を制御する制御遺伝子、及びタンパク質、並びにスクリーニング方法」、出願番号：特願 2010-006021、出願日：2010 年 1 月 14 日、発明者：井上聡・池田和博、特許出願中

分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究)
分担研究報告書

核内受容体、核内受容体共役因子の
骨粗鬆症ならびに関連疾患における機能解析

分担研究者 加藤 茂明
東京大学分子細胞生物学研究所 教授

【研究要旨】

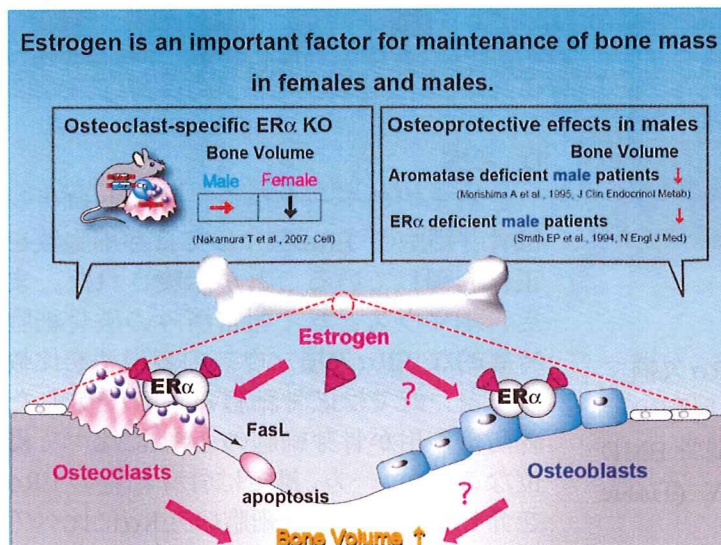
女性ホルモンであるエストロゲンは強力な骨防御作用を持つことが知られているが、その作用機構には不明な点が多い。これまでに我々は破骨細胞特異的エストロゲン受容体 α (ER α) 欠損マウスを作出することにより、エストロゲンの骨防御作用の一端が破骨細胞内 ER α を介していることを解明した。本年は、さらに別の骨細胞種である骨芽細胞におけるエストロゲンの直接作用を明らかにするため、骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスを作出し、その表現型を解析した。その結果、欠損マウスの雄において、骨密度、骨芽細胞数の有意な減少を観察した。今後はその分子メカニズムを明らかにしていく予定である。

A. 研究目的

エストロゲンは骨量維持に重要であることが古くから知られており、その作用は主にエストロゲン受容体(ER)を介して発揮されると考えられている(図1)。このことは閉経後女性が血中エストロゲン不足により骨粗鬆症を呈することからも明

らかである。しかし、ERの標的細胞や標的遺伝子などその分子メカニズムには不明な点が多い。エストロゲンは従来、骨吸収抑制作用を発揮すると考えられていたため、当グループでは、まず破骨細胞特異的な ER α 欠損マウスを作出し、エストロゲンの骨防御作用の一端が破骨細胞

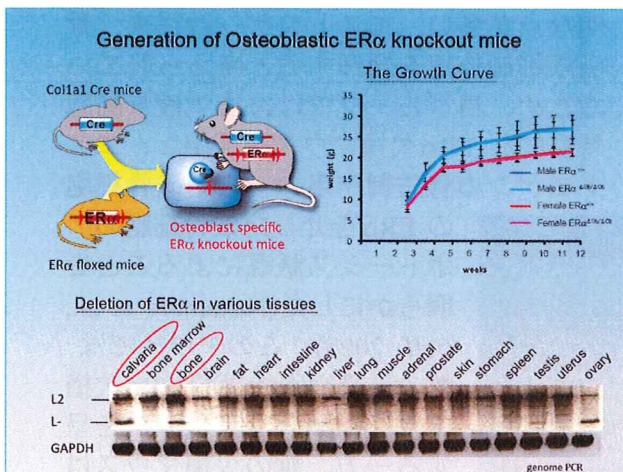
の ER α を介した破骨細胞のアポトーシス誘導によることを明らかにした(Nakamura et al., *Cell*, 2007)。このマウスでは、雌の破骨細胞特異的 ER α 欠損マウスは顕著な骨量減少を呈する一方、雄の欠損マウスは有意な骨量減少を呈さないことが分かった。しかし、エストロゲン変換酵素であるアロマトラーゼ欠損症の男性患者や ER α 変異男性患者が骨粗鬆症を呈する(Morishima A et al., *J*



Clin Endocrinol Metab, 1995 ; Smith EP et al., *N Engl J Med*, 1994)ことから、雄性の骨量維持においてもエストロゲンが重要な役割を果たしていることが示唆されている。従って、本研究では、エストロゲンの雄性での骨防御作用は破骨細胞以外の骨細胞種の ER α を介し発揮されるという仮説に基づき、骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスを作成し、その表現型解析を行った。

B. 研究方法

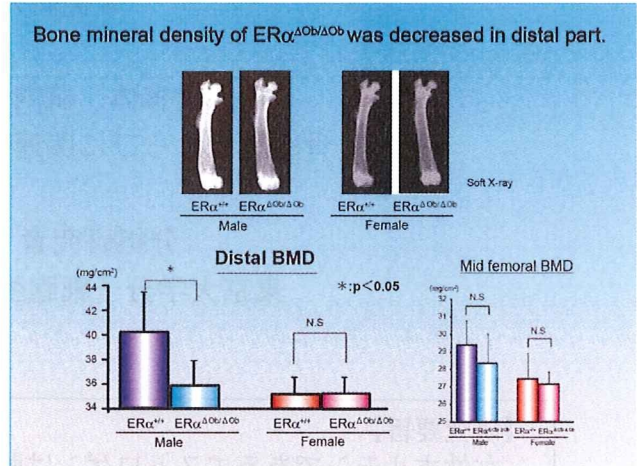
分担研究者の所属する研究室では、骨細胞種における性ホルモン作用を解明するために、これまでに破骨細胞特異的な ER α 欠損マウスを作成してきた。本研究では、骨芽細胞における ER α の生体内での機能を解明するために、cre-loxP システムを用いて骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスを作成した。具体的には I 型コラーゲンのプロモーターを用いた cre 発現トランスジェニックマウスと ER α flox マウスを交配することにより目的のマウスを作成した(図 2)。その後、DXA、 α CT、軟 X 線写真撮影などにより作成したマウスの表現型の解析を行った。



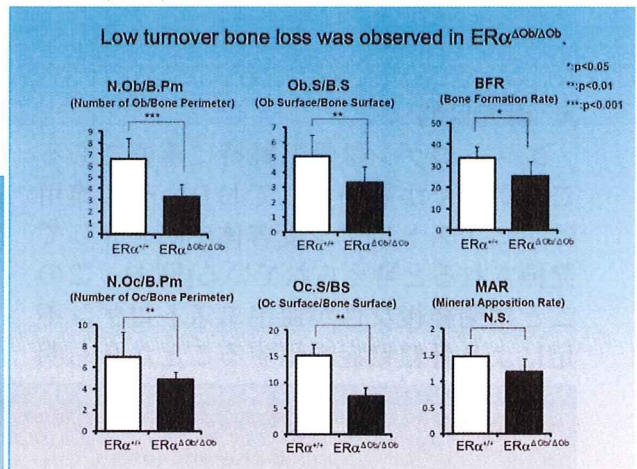
C. 研究結果

これまで骨芽細胞特異的な ER α 欠損マウスを作成し、その基本的な表現型の解析を行ってきた。その結果、大腿骨 BMD と腰椎の BV (Bone Volume)/TV (Tissue

Volume)の解析から、雄の骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスは大腿骨遠位部において骨量減少を示すことが確認された(図 3)。

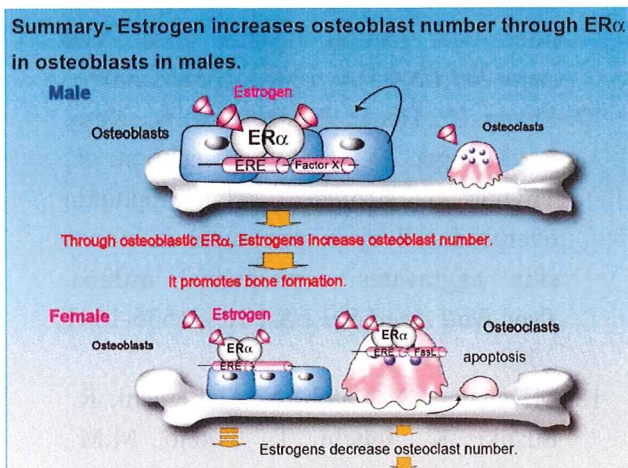


一方、雌の骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスでは骨量変化が観察されなかった。さらに骨形態計測を行った結果、破骨細胞数・破骨細胞面・骨芽細胞数・骨芽細胞面が雄の骨芽細胞特異的 ER α 欠損マウスにおいては有意に減少することが観察された(図 4)。



D. 考察

これまでのデータから、エストロゲンは骨芽細胞の ER α を介して骨芽細胞数を正に制御していることが示唆された。また、本マウスと既に報告済みの破骨細胞特異的な ER α 欠損マウスの表現型を比較すると、雌では破骨細胞の ER α を介した骨防御作用が骨芽細胞の ER α に比べて優位なことが、一方、雄では骨芽細胞の ER α を介した作用が破骨細胞の ER α に比べて



優位なことが示唆された(図 5)。

E. 結論

本研究により雄性においてエストロゲンが骨芽細胞の ER α を介して骨芽細胞数を正に制御することで骨防御作用を発揮していることが示唆された。今後、マイクロアレイ解析などにより骨芽細胞における ER α の分子メカニズムが明らかにされる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kim, M., Kondo, T., Takada, I., Youn, M., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shirode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa, H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F., Kato, S.: DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature* 461, 1007-1012, 2009.
- Oya, H., Yokoyama, A., Yamaoka, I., Fujiki, R., Yonezawa, M., Youn, M.-Y., Takada, I., Kato, S., Kitagawa, H.: Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes. *J Biol Chem* 284, 32472-32482, 2009.
- Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, R.G., Kitagawa, H., Kato, S.: GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-

acid-induced granulopoiesis. *Nature* 459, 455-459, 2009.

- Yamagata, K., Fujiyama, S., Ito, S., Ueda, T., Murata, T., Naitou, M., Takeyama, K., Minami, Y., O'Malley, B.W., Kato, S.: Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor. *Mol Cell* 36, 340-347, 2009.
- Zhao, Y., Takeyama, K., Sawatsubashi, S., Ito, S., Suzuki, E., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Shirode, Y., Kouzmenko, A.P., Li, F., Tabata, T., Kato, S.: Corepressive action of CBP on androgen receptor transactivation in pericentric heterochromatin in a Drosophila experimental model system. *Mol Cell Biol* 29, 1017-1034, 2009.
- Kouzu-Fujita, M., Mezaki, Y., Mtsumoto, T., Yamaoka, I., Sawatsubashi, S., Yano, T., Taketani, Y., Kitagawa, H., Kato, S.: Co-activation of ER β by a gonadotropin-induced cofactor. *Mol Cell Biol* 29, 83-92, 2009.
- Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A., Kato, S.: Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol* 310, 3-10, 2009.
- Yoshimura, K., Kitagawa, H., Fujiki, R., Tanabe, M., Takezawa, S., Takada, I., Yamaoka, I., Yonezawa, M., Kondo, T., Furutani, Y., Yagi, H., Yoshinaga, S., Masuda, T., Fukuda, T., Yamamoto, Y., Ebihara, K., Li, D.Y., Matsuoka, R., Takeuchi, J.K., Matsumoto, T., Kato, S.: Distinct function of 2 chromatin remodeling complexes that share a common subunit, Williams syndrome transcription factor (WSTF). *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 9280-9285, 2009.
- Suzuki, E., Zhao, Y., Ito, S., Sawatsubashi, S., Murata, T., Furutani, T., Shirode, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Ueda, T., Fujiyama, S., Lim,

- J., Matsukawa, H., Kouzmenko, A.P., Aigaki, T., Tabata, T., Takeyama, K., Kato, S.: Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 3818-3822, 2009.
10. Imai, Y., Nakamura, T., Matsumoto, T., Takaoka, K., Kato, S.: Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Metab* 27, 127-130, 2009.
 11. Fujiyama-Nakamura, S., Ito, S., Sawatsubashi, S., Yamauchi, Y., Suzuki, E., Tanabe, M., Kimura, S., Murata, T., Isobe, T., Takeyama, K., Kato, S.: BTB protein, dKLHL18/CG3571, serves as an adaptor subunit for a dCul3 ubiquitin ligase complex. *Genes Cells* 14, 965-973, 2009.
 12. Ohtake, F., Fujii-Kuriyama, Y., Kato, S.: AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. *Biochem Pharmacol* 77, 474-484, 2009.
 13. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: Wnt and PPAR γ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 5, 442-447, 2009.
 14. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets* 13, 593-603, 2009.
 15. Suzuki, H.I., Yamagata, K., Sugimoto, K., Iwamoto, T., Kato, S., Miyazono, K.: Modulation of microRNA processing by p53. *Nature* 460, 529-533, 2009.
 16. Kawajiri, K., Kobayashi, Y., Ohtake, F., Ikuta, T., Matsushima, Y., Mimura, J., Pettersson, S., Pollenz, R.S., Sakaki, T., Hirokawa, T., Akiyama, T., Kurosumi, M., Poellinger, L., Kato, S., Fujii-Kuriyama, Y.: Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in ApcMin/+ mice with natural ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 13481-13486, 2009.
 17. Zhang, Z., Hener, P., Frossard, N., Kato, S., Metzger, D., Li, M., Chambon, P.: Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 1536-1541, 2009.
 18. Miyagawa, S., Satoh, Y., Haraguchi, R., Suzuki, K., Iguchi, T., Taketo, M.M., Nakagata, N., Matsumoto, T., Takeyama, K., Kato, S., Yamada, G.: Genetic interactions of the androgen and Wnt/ β -catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol Endocrinol* 23, 871-880, 2009.
 19. Ikeda, Y., Aihara, K., Yoshida, S., Sato, T., Yagi, S., Iwase, T., Sumitomo, Y., Ise, T., Ishikawa, K., Azuma, H., Akaike, M., Kato, S., Matsumoto, T.: Androgen-androgen receptor system protects against angiotensin II-induced vascular remodeling. *Endocrinology* 150, 2857-2864, 2009.
 20. Suzuki, K., Yamaguchi, Y., Villacorte, M., Mihara, K., Akiyama, M., Shimizu, H., Taketo, M.M., Nakagata, N., Tsukiyama, T., Yamaguchi, T.P., Birchmeier, W., Kato, S., Yamada, G.: Embryonic hair follicle fate change by augmented β -catenin through Shh and Bmp signaling. *Development* 136, 367-372, 2009.
 21. Iwasawa, M., Miyazaki, T., Nagase, Y., Akiyama, T., Kadono, Y., Nakamura, M., Oshima, Y., Yasui, T., Matsumoto, T., Nakamura, T., Kato, S., Hennighausen, L., Nakamura, K., Tanaka, S.: The antiapoptotic protein Bcl-xL negatively regulates the bone-resorbing activity of osteoclasts in mice. *J Clin Invest* 119, 3149-3159, 2009.
 22. Honzawa, S., Takahashi, N., Yamashita,

- A., Sugiura, T., Kurihara, M., Arai, M.A., Kato, S., Kittaka, A.: Synthesis of a 1α -C-methyl analogue of 25-hydroxyvitamin D₃: interaction with a mutant vitamin D receptor Arg274Leu. *Tetrahedron* 65, 7135-7145, 2009.
23. Ishizawa, M., Iwasaki, K.I., Kato, S., Makishima, M.: Hypergravity modulates vitamin D receptor target gene mRNA expression in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297, E728-734, 2009.
24. Tsuji, M., Yamamoto, H., Sato, T., Mizuha, Y., Kawai, Y., Taketani, Y., Kato, S., Terao, J., Inakuma, T., Takeda, E.: Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab* 27, 673-681, 2009.
25. Shiizaki, K., Hatamura, I., Imazeki, I., Moriguchi, Y., Sakaguchi, T., Saji, F., Nakazawa, E., Kato, S., Akizawa, T., Kusano, E.: Improvement of impaired calcium and skeletal homeostasis in vitamin D receptor knockout mice by a high dose of calcitriol and maxacalcitol. *Bone* 45, 964-971, 2009.
26. Sawatsubashi, S., Murata, T., Lim, J., Fujiki, R., Ito, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Zhao, Y., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Umetsu, D., Ito, T., Takeyama, K., Kato, S.: Histone chaperone DEK coactivates a nuclear receptor: a functional link to leukemia. *Genes Dev* 24, 159-170, 2010.
27. Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M.-S., Mezaki, Y., Tshushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S., Kamimura, T.: CDP/Cut is an osteoblastic co-activator of the vitamin D receptor (VDR). *J Bone Miner Res* (in press).
2. 学会発表
【国際学会】
1. Kato, S.: Regulated histone methylase / demethylase complexes supporting nuclear receptors. International Joint Symposium on "Cell Fate Regulation Research: Molecular Basis and Therapeutic Potentials", Kumamoto, Japan (2009.4.9-10)
 2. Kato, S.: Transcriptional regulation of steroid action. The New York Academy of Sciences (NYAS), 3rd Conference on Skeletal Biology and Medicine, New York, USA (2009.4.29-5.2)
 3. Kato, S.: Nuclear O-glycosylation regulates histone methyltransferase activity of MLL5 during retinoic acid-induced differentiation. The 66th Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology Annual Meeting, Seoul, Korea (2009.5.12-13)
 4. Kato, S.: Non-canonical Wnt signaling and the osteoblast-adipocyte lineage decision. 36th European Symposium on Calcified Tissues, Vienna, Austria (2009.5.23-27)
 5. Kato, S.: Nuclear vitamin D receptor-regulated expression of the human CYP27B1 gene mediated the DNA methylation / demethylation. 16th International Conference on Cytochrome P450, Okinawa, Japan (2009.6.21-25)
 6. Kato, S.: The Role of histone modifying enzymes in gene regulation. The 24th Naito Conference "Nuclear Dynamics and RNA [II]", Sapporo, Japan (2009.6.23-26)
 7. Kato, S.: Epigenetic regulators for nuclear receptors. 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai, China (2009.8.2-7)
 8. Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, G.R.,