

- (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)
48. Urano, T., Ikeda, K., Ouchi, Y., Inoue, S.: Estrogen-responsive finger protein is a tumor-promoting factor that enhances NF- $\kappa$ 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)
  49. 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)
  50. 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)
  51. 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)
  52. 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)
  53. 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: 14-3-3 $\zeta$ 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)
  54. 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 ERR $\gamma$ 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)
  55. 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)
  56. 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)
  57. 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)
  58. 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)
  59. 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)
60. 土橋尊志、森圭介、樺澤昌、田北博保、上山数弘、堀江公仁子、井上聡、栗田卓也、米谷新：加齢黄斑変性における光線力学的治療予後と HTRA1-rs11200638 遺伝子多型との関係 (2010.4.15-18) 第 114 回日本眼科学会総会 (名古屋)
  61. 伊藤正典、廣井久彦、百枝幹雄、浦野友彦、細川有美、堤亮、善利史子、小泉美奈子、黒澤貴子、矢野哲、井上聡、武谷雄二：子宮内膜におけるプロゲステロン応答遺伝子 14-3-3 $\tau$ (tau)の機能解析 (2010.4.23-25) 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 (東京)
  62. 浦野友彦、白木正孝、大内尉義、井上聡：葉酸トランスポーター遺伝子多型は血中葉酸値を規定し骨粗鬆症ならびに骨折発症に関わる (2010.6.11-13) 第 10 回日本抗加齢医学会総会 (京都)
  63. 東浩太郎、池田和博、浦野友彦、大内尉義、井上聡：エストロゲン受容体欠損マウスを用いた骨芽細胞におけるエストロゲン応答遺伝子の検討 (2010.6.11-13) 第 10 回日本抗加齢医学会総会 (京都)
  64. 堀江公仁子、森圭介、米谷新、井上聡：[最優秀演題賞受賞講演] 日本人加齢黄斑変性の罹患リスク予測の検討 (2010.6.11-13) 第 10 回日本抗加齢医学会総会 (京都)
  65. 村田太郎、高山賢一、浦野友彦、熊谷仁平、藤村哲也、高橋悟、大内尉義、本間之夫、井上聡：アンドロゲン応答とアンドロゲン依存性増殖に関わるマイクロ RNA の同定とその機能 (2010.6.17-18) 第 3 回前立腺生物学シンポジウム (三重)
  66. 重川崇、伊地知暢広、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 (2010.6.24-25) 第 18 回日本乳癌学会学術総会 (札幌)
  67. 東浩太郎、Stephanie Casey、浦野友彦、大内尉義、Bruce Blumberg、井上聡：核内受容体 PXR ノックアウトマウスは加齢に伴い変形性膝関節症様の変化を呈する (2010.6.24-26) 第 52 回日本老年医学会学術集会 (東京)
  68. 高山賢一、浦野友彦、大内尉義、井上聡：ヒト 21、22 番染色体におけるアンドロゲン受容体結合部位の探索 (2010.6.24-26) 第 52 回日本老年医学会学術集会 (東京)
  69. 東浩太郎、池田和博、大内尉義、井上聡：エストロゲンの genomic および nongenomic 作用 (Genomic and nongenomic actions of estrogen) (2010. 7.9) The 6<sup>th</sup> Young Endocrinologist conference (長崎)
  70. 井上聡：[カレントコンセプト] 骨の老化とアンチエイジング—骨のアンチエイジングとビタミン K (2010. 7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)
  71. 東浩太郎、大内尉義、井上聡：[シンポジウム] 性ホルモンと骨代謝—骨軟骨におけるエストロゲン作用 (2010.7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)
  72. 伊地知暢広、池田和博、堀江公仁子、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：EPAS1 遺伝子は骨芽細胞分化を抑制する (2010.7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)
  73. 高山賢一、片山慎太郎、堀江公仁子、池田和博、浦野友彦、大内尉義、林崎良英、井上聡：[学会賞 (基礎部門) 受賞] 次世代シーケンサーを活用したアンドロゲン依存性転写開始点の包括的同定による前立腺癌におけるアンドロゲン標的シグナルの解析

- (2010.7.30-31) 第 29 回日本アンドロロジー学会学術大会 (東京)
74. 高山賢一、大内尉義、井上聡 : [シンポジウム] 前立腺癌細胞におけるアンドロゲン受容体の役割 (2010.7.30-31) 第 11 回ホルモンと癌研究会 (名古屋)
  75. Inoue, S.: [International Session] CAGE and ChIP-chip/ChIP-seq analyses reveal genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer cells. (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会学術総会 (大阪)
  76. Takayama, K., Tsutsumi, S., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Urano, T., Ouchi, Y., Aburatani, H., Inoue, S.: ChIP analysis on array reveals genome-wide androgen receptor -binding sites in human prostate cancer cells. (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会学術総会 (大阪)
  77. Obinata, D., Takayama, K., Urano, T., Takahashi, S., Inoue, S.: ARFGAP3, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会学術総会 (大阪)
  78. 伊地知暢広、池田和博、堀江公仁子、井上聡: 間葉系由来細胞の脂肪細胞分化におけるエストロゲン関連受容体の機能的役割 (2010.10.1-2) 第 31 回日本肥満学会 (前橋)
  79. 浦野友彦、白木正孝、八木秀司、佐藤真、大内尉義、井上聡 : SNP アレイを用いた骨量との関連解析-ヒトゲノム、マウスモデル、ならびに発現解析を用いた骨粗鬆症疾患関連遺伝子の同定 (2010.10.21-23) 第 12 回日本骨粗鬆症学会 (大阪)
  80. 井上聡 : [ランチョンセミナー] エストロゲン及びアンドロゲン依存性の腫瘍細胞増殖機構 (2010.11.27) 第 18 回日本ステロイドホルモン学会 (名古屋)
  81. 村田太郎、高山賢一、浦野友彦、藤村哲也、池田和博、堀江公仁子、高橋悟、大内尉義、本間之夫、井上聡 : 次世代シーケンサーによるアンドロゲン応答に関わるマイクロ RNA の同定とその機能解析 (2010.11.27) 第 18 回日本ステロイドホルモン学会 (名古屋)
  82. 池田和博、津久井通、堀江公仁子、井上聡 : 活性型エストロゲン受容体を軟骨細胞で発現するトランスジェニックマウスの解析 (2010.11.27) 第 18 回日本ステロイドホルモン学会 (名古屋)
  83. 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 : エストロゲン関連受容体 ERR $\gamma$  は乳がんにおける細胞増殖とエストロゲンシグナル経路を調節する (2010.11.27) 第 18 回日本ステロイドホルモン学会 (名古屋)
  84. Takayama, K., Tsutsumi, S., Katayama, S., Horie-Inoue, K., Ikeda, K., Urano, T., Ouchi, Y., Hayashizaki, Y., Aburatani, H., Inoue, S.: Integrative analysis of androgen receptor signaling in prostate cancer cells by cap analysis of gene expression (CAGE) and chromatin immunoprecipitation analysis on array in prostate cancer cells. (2010.12.7-10) BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会) (神戸)
  85. 池田和博、津久井通、堀江公仁子、井上聡 : 骨芽細胞において活性型エストロゲン受容体を過剰発現するマウスは骨密度の増加を示す (2010.12.7-10) BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会) (神戸)
  86. 遠藤弘史、池田和博、堀江公仁子、井上聡 : Terf/TRIM17 は細胞周期関連蛋白質 ZWINT を介して細胞増殖を制御する (2010.12.7-10) BMB2010 (第 33

- 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会) (神戸)
87. Oyama, M., Nagashima, T., Kozuka-Hata, H., Yumoto, N., Shiraishi, Y., Ikeda, K., Kuroki, Y., Gotoh, N., Inoue, S., Kitano, H., Okada-Hatakeyama, M.: Integrative analysis of phosphoproteome and transcriptome dynamics defines drug-resistance properties of breast cancer (2010.12.7-10) BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会) (神戸)
  88. 井上聡: ホルモン依存性癌におけるホルモン作用機構 (2010.12.11) 第 26 回前立腺シンポジウム (品川)
  89. 村田太郎、高山賢一、浦野友彦、藤村哲也、池田和博、堀江公仁子、高橋悟、大内尉義、本間之夫、井上聡: 次世代シーケンサーによるアンドロゲン応答とアンドロゲン依存性増殖に関わるマイクロ RNA の同定とその機能解析 (2011.1.29) 第 11 回関東ホルモンと癌研究会 (新宿)
  90. 阿部弥生、伊地知暢広、池田和博、茅野秀一、堀江公仁子、竹田省、井上聡: 子宮内膜癌における FOXA1 の発現は予後良好因子に関連する (2011.1.29) 第 11 回関東ホルモンと癌研究会 (新宿)
  91. 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: 前立腺癌における新規アンドロゲン応答遺伝子 ARFGAP3 の分子生物学的検討 (2011.3.11-12) 第 20 回泌尿器科分子・細胞研究会 (三重)
  92. 北川浩史、山岡育子、目崎善弘、清水崇史、加藤茂明: グルココルチコイドレセプター(GR)による未知炎症制御メカニズムの解析 (2008.5.16-18) 第 81 回日本内分泌学会学術総会 (青森)
  93. 金藤紫乃、今井祐記、高田伊知郎、中村貴、松本高広、加藤茂明: 芽細胞を介したエストロゲンの直接作用—骨芽細胞特異的エストロゲン受容体欠損マウスの作出 (2008.10.29-31) 第 26 回日本骨代謝学会 (大阪)
  94. 延珉榮、高田伊知郎、金藤紫乃、今井祐記、加藤茂明: 成熟多核破骨細胞におけるエストロゲン受容体 ER $\alpha$  の発現解析 (2008.10.29-31) 第 26 回日本骨代謝学会 (大阪)
  95. 北川浩史、山岡育子、岡田麻衣子、藤山沙理、加藤茂明: グルココルチコイドレセプター(GR)による未知炎症制御メカニズムの解析 (2008.11.22) 第 16 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (福井)
  96. 伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、趙越、山形薫、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明: 新規クロマチン構造調節因子 BAHD1 を介した転写抑制機構の解明 (2008.12.9-12) 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)
  97. 井上和樹、松本高広、山形薫、秋本千央、米澤正祥、加藤茂明: Y 染色体遺伝子 Dby の miRNA 産生制御における機能解析 (2008.12.9-12) 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)
  98. Min-Young Young, Ichiro Takada, Shino Kondoh, Yuuki Imai, Shigeaki Kato: Multinuclear expression of ER $\alpha$  in mature osteoclasts. (2008.12.9-12) 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)
  99. 奥野陽亮、馬場敦史、大竹史明、加藤茂明: 絶食シグナルによるヒストン脱メチル化酵素 PHF2 活性制御機構の解明 (2008.12.9-12) 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)
  100. 横山敦、竹澤慎一郎、北川浩史、加藤

- 茂明：オーファン核内受容体 TLX の転写抑制を介した神経幹細胞未分化維持機構の解明 (2008.12.9-12) 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)
101. 岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明：ER $\alpha$  は M 期特異的に E3 ligase 複合体を形成する (2008.12.9-12) 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)
102. 金藤紫乃、今井祐記、高田伊知郎、中村貴、松本高広、加藤茂明：骨芽細胞におけるエストロゲンの作用の解明—骨芽細胞特異的エストロゲン受容体欠損マウスを用いて (2008.12.9-12) 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)
103. 山形薫、鈴木絵里子、沢津橋俊、伊藤紗弥、藤山沙理、田辺真彦、上田崇、村田拓哉、趙越、松川紘之、林珍仙、汐崎裕美、武山健一、加藤茂明：女性ホルモン・エストロゲンによる miRNA 産生抑制機構の解析 (2008.12.9-12) 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)
104. 村田拓哉、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、山形薫、趙越、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：ショウジョウバエ Zn-finger タンパク Z4 の新規クロマチン凝集化機能の解析 (2008.12.9-12) 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)
105. 沢津橋俊、武山健一、伊藤紗弥、鈴木絵里子、田辺真彦、趙越、山形薫、木村周平、村田拓哉、藤山沙理、上田崇、松川紘之、林珍仙、多羽田哲也、伊藤敬、加藤茂明：新規ヒストンシャペロン *Drosophila* DEK はクロマチン構造変換を介してエクダイソンレセプターの転写反応を正に制御する転写共役因子である (2008.12.9-12) 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)
106. 高田伊知郎、須澤美幸、加藤茂明：[シンポジウム] 骨組織分化における PPAR $\gamma$  機能制御因子群の解析—組織幹細胞とニッシェ— (2008.12.9-12) 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)
107. 大竹史明、岡田麻衣子、西川亜美、藤井義明、加藤茂明：[シンポジウム] リガンド依存性転写因子はユビキチンリガーゼ複合体として機能する—タンパク質分解を介した新たな生理機能— (2008.12.9-12) 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)
108. 伊藤紗弥、沢津橋俊、山形薫、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明：新規クロマチン構造調節因子 BAHD1 を介した転写抑制機構の解析 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
109. 井上和樹、松本高広、山形薫、米沢正祥、加藤茂明：Y 染色体遺伝子 Dby の miRNA 産生制御における機能解析 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
110. 奥村知子、西川亜美、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 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
111. 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 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
112. 金藤紫乃、今井祐記、高田伊知郎、中村貴、松本高広、加藤茂明：骨芽細胞におけるエストロゲンの作用の解明 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学

- 会大会 (福岡)
113. 中村沙理、伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、田辺真彦、村田拓哉、武山健一、加藤茂明：BTB タンパク質 dKLHL18/CG3571 は E3 ユビキチンリガーゼ Cul-3 複合体のアダプターとして機能する (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
  114. 鈴木絵里子、沢津橋俊、伊藤紗弥、山形薫、田辺真彦、木村周平、藤山沙理、上田崇、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明：新規クロマチンバウンダリー調節因子の探索とその解析 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
  115. 山本陽子、福田亨、目々澤愛、新道真代、高木健一郎、加藤茂明：新たな VDR 転写調節機構の解明 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
  116. 西川亜美、奥村知子、岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明：ユビキチンリガーゼ活性を有する核内受容体の機能解析 (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
  117. 林珍仙、沢津橋俊、伊藤紗弥、山形薫、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、武山健一、加藤茂明：活性型クロマチン構造調節に関わる新規転写共役因子の探索の試み (2009.3.27-29) 2009 年度日本農芸化学会大会 (福岡)
  118. 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)
  119. 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)
  120. 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)
  121. 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 $\alpha$  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)
  122. 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 $\alpha$  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)
  123. 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)
  124. 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)
  125. 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)
  126. 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)
127. 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)
128. 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)
129. 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)
130. 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)
131. 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)
132. 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)
133. 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)
134. 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)
135. 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)
136. 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)
137. 岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明: ER $\alpha$  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)
138. 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)
139. 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)
140. 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)
141. 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)
142. 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)

143. 伊藤紗弥、沢津橋俊、山形薫、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明：dBAHD1を介した細胞周期依存的なヒストン遺伝子発現制御機構の解明 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
144. 井上和樹、松本高広、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 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
145. 沢津橋俊、村田拓哉、林珍仙、伊藤紗弥、鈴木絵里子、藤山沙理、田辺真彦、木村周平、上田崇、武山健一、伊藤敬、加藤茂明：DEK はヒストンシャペロンとして機能する新規転写活性化共役因子である (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
146. 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 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
147. 中村沙理、伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、武山健一、加藤茂明：遺伝学的アプローチとプロテオミクスを連携した新規活性化クロマチン構造調節因子 D12 の複合体解析 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
148. 武山健一、伊藤紗弥、沢津橋俊、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、村田拓哉、松川紘之、林珍仙、藤山沙理、大竹史明、加藤茂明：Notch シグナルを調節する細胞分化制御機構の解析 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
149. 林珍仙、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、加藤裕美、汐崎裕美、武山健一、加藤茂明：活性型クロマチン構造調節に関わる転写共役因子の探索及び機能解析 (2010.3.27-30) 2010 年度日本農芸化学会大会 (東京)
150. 于太永、近藤剛史、金藤紫乃、今井祐記、松本高広、加藤茂明：骨代謝制御機構におけるダイオキシン受容体 (AhR) の機能解析 (2010.7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)
151. Ohtake, F., Fujii-Kuriyama, Y., Kato, S.: Ligand-selective poly-ubiquitin chain formation of AhR, a component of E3 complex. (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会学術総会 (大阪)
152. 井上和樹、松本高広、今井祐記、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 (2010.12.7-10) BMB2010: 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会 (神戸)
153. 横山敦、奥野陽亮、橋場和華、関根弘樹、藤山沙理、北川浩史、藤木亮次、加藤茂明：ヒストン脱メチル化酵素による神経分化制御メカニズムの解析 (2010.12.7-10) BMB2010: 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会 (神戸)
154. 岡田麻衣子、大竹史明、加藤茂明：ER $\alpha$  は M 期特異的に E3 ligase 複合体を形成する (2010.12.7-10) BMB2010: 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会 (神戸)
155. 橋場和華、関根弘樹、横山敦、近西俊洋、藤木亮次、加藤茂明：生化学的手法による新規ヒストン H2B 相互作用因子の探索 (2010.12.7-10) BMB2010: 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会 (神戸)
156. 今井祐記、金藤紫乃、井上和樹、Min-Young Youn、松本高広、辻直也、星野麻衣子、Myles Brown、加藤茂明：骨芽細胞におけるアンドロゲン受容体高次機能解明 (2010.12.7-10) BMB



- 2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
157. 村田拓哉、伊藤紗弥、鈴木絵里子、田辺真彦、藤山沙理、木村周平、上田崇、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因子の探索 (2010.12.7-10) BMB 2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
158. Ohtake, F., Kato, S.: Ligand-selective poly-ubiquitylation of AhR involves a transcriptional co-regulator CBP (2010.12.7-10) BMB2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
159. 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 (2010.12.7-10) BMB 2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
160. 藤木亮次、近西俊洋、橋場和華、関根弘樹、横山敦、加藤茂明: 核内O-GlcNAc修飾を介するエピゲノム制御機構の新たな作用点の探索 (2010.12.7-10) BMB2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
161. 武山健一、沢津橋俊、林珍仙、伊藤紗弥、田辺真彦、村田拓哉、木村周平、上田崇、加藤裕美、汐崎裕美、藤山沙理、伊藤敬、加藤茂明: クロマチン構造調節を介した核内受容体の転写制御機構の解析 (2010.12.7-10) BMB 2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
162. 木村周平、田辺真彦、上田崇、村田拓哉、伊藤紗弥、鈴木絵里子、林珍仙、藤山沙理、加藤裕美、汐崎裕美、武山健一、加藤茂明: 精母細胞特異的な新たなクロマチン構造変換機構の解明 (2010.12.7-10) BMB2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
163. 林珍仙、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、田辺真彦、木村周平、上田崇、藤山沙理、村田拓哉、松川紘之、加藤裕美、汐崎裕美、武山健一、加藤茂明: 活性型クロマチン構造調節に関わる転写共役因子の探索及び機能解析 (2010.12.7-10) BMB2010: 第33回日本分子生物学会年会、第83回日本生化学会大会(神戸)
164. 堺隆一: 肺癌細胞の足場非依存性と転移能を制御する新規蛋白質CDCP1の解析 (2008.7.24-25) 第17回日本がん転移学会学術集会・総会(鹿児島)
165. 田中正光、鎌田礼子、佐々木一樹、堺隆一: スキルス型癌の間質浸潤におけるリン酸化蛋白質の解析 (2008.10.28-30) 第67回日本癌学会総会(名古屋)
166. 森井英一、池田純一郎、上北尚正、堺隆一、青笹克之: 肺腺癌における新規レセプターCDCP1の発現意義 (2008.10.28-30) 第67回日本癌学会総会(名古屋)
167. 宮澤悠里、上北尚正、堺隆一: CDCP1によるがん細胞の運動能・浸潤能制御機構の解析 (2008.10.28-30) 第67回日本癌学会総会(名古屋)
168. 上北尚正、堺隆一: がん細胞の足場非依存性増殖を制御するCDCP1の機能ドメインの解析 (2008.10.28-30) 第67回日本癌学会総会(名古屋)
169. 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)
170. 上北尚正、堺隆一: CDCP1は膀胱癌の転移・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)
171. 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)
172. 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)
173. 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)
174. 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)
175. 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)
176. 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)
177. 上北尚正、堺隆一 : 癌細胞の足場非依存性増殖における CDCP1 の Autophagy 抑制の重要性 (2010.6.16-17) 第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会 (金沢)
178. 山口英樹、堺隆一 : PI3-キナーゼシグナルは乳癌細胞による浸潤突起形成及び細胞外基質分解を制御する (2010.6.16-17) 第 19 回日本がん転移学会学術集会・総会 (金沢)
179. 二見仁康、堺隆一 : 活性化 ALK を有する神経芽腫における RET の役割 (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
180. 大木理恵子、堺隆一 : p53 機能を制御する shRNA の網羅的スクリーニング (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
181. 上北尚正、岩川麗香、横田淳、堺隆一 : がん細胞の足場非依存性増殖及び運動能・浸潤能に關与する CDCP1 の Ras による発現誘導と機能制御 (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
182. 宮澤悠里、上北尚正、山口英樹、堺隆一 : がん細胞の浸潤に關与する CDCP1 及び下流因子 PKC $\delta$  の機能解析 (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
183. 山口英樹、堺隆一、深見希代子 : 乳癌細胞の浸潤突起形成における PI3-kinase シグナル伝達経路の役割 (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
184. 八木礼子、上北尚正、堺隆一 : 肺がんの骨転移モデル作成と骨転移関連因子の探索 (2010.9.22-24) 第 69 回日本癌学会総会 (大阪)
185. 曾我部夏子、丸山里枝子、祓川摩有、細井孝之、五関正江 : ビタミン K1 またはビタミン K2 経口投与によるラット小腸アルカリホスファターゼ活性誘導作用について (2008.5.2-4) 第 62 回日本栄養・食糧学会大会 (埼玉)
186. 細井孝之 : 骨粗鬆症 update 新たな潮流 介護・寝たきり予防のための骨粗鬆症対策 (2008.6.6-7) 第 8 回日本抗加齢医学会総会 (東京)
187. 細井孝之 : [ランチョンセミナー] 骨粗鬆症の予防・治療と生活習慣 (2008.6.19-21) 第 50 回日本老年医学会総会 (千葉)
188. 細井孝之 : [パネルディスカッション] 高齢者の転倒-オーバービュー (2010.6.24-26) 第 52 回日本老年医学会学術集会 (東京)
189. 細井孝之 : [イブニングセミナー・特別講演] 第 7 回ビスフォスフォネート Update : わが国の骨粗鬆症診療における FRAX の位置づけとその活用 (2010.7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)

190. 細井孝之：[カレントコンセプト] 骨の老化とアンチエイジング：骨の老化と骨粗鬆症 (2010.7.21-23) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 発明の名称：「骨粗鬆症感受性遺伝子、及び骨粗鬆症罹患リスクの測定方法」、出願番号：PCT/JP2008/001453、出願日 2008 年 6 月 6 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：「骨粗鬆症感受性遺伝子、及び骨粗鬆症罹患リスクの測定方法」、特願 2008-163679、出願日：2008 年 6 月 23 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

3. 発明の名称：「ヒト体脂肪量と関連する遺伝子多型に基づく肥満発症リスクの判定方法」、出願番号：PCT/JP2008/070457、出願日：2008 年 11 月 11 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
4. 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

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)  
総合分担研究報告書

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】

性ホルモン（アンドロゲン・エストロゲン）は主要な骨代謝調節因子の一つであり、強力な骨量維持作用をもつ。しかしながらその作用機構は未だに不明であった。これまで我々は破骨細胞特異的ER $\alpha$ 欠損 (Oc-ER $\alpha$ KO) マウスの作出および解析により、破骨細胞内ER $\alpha$ が骨代謝制御に直接関与している事を明らかにし、骨組織に対する性ステロイドホルモン作用メカニズムの一端を解明した。本研究では破骨細胞内でER $\alpha$ の転写活性を上昇させる因子であるEAZ(ER $\alpha$  associated Zn finger protein)を、生化学的手法を用いて同定した。また、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 $\alpha$ 欠損(Oc-ER $\alpha$ KO)マウスを作成し表現型を解析した結果、雄性Ob-ER $\alpha$ KOマウスにおいて骨密度および骨芽細胞数の有意な減少が観察された。よって雄性において、エストロゲンが骨芽細胞のER $\alpha$ 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。一方ビタミンDはカルシウム代謝の主要な調節因子の一つであり、骨増強作用を持つと考えられているが、カルシウム代謝調節以外の骨に対する直接作用については不明であった。そこで本研究では骨芽細胞特異的VDRKO(Ob-VDRKO)マウスを作成し解析することにより、ビタミンDの骨芽細胞を介した骨への直接作用の解明を試みた。その結果Ob-VDRKOマウスは対照群と比較し、血中カルシウム、リン、PTH濃度はいずれも正常であったが、骨量および骨密度の増加が認められた。また骨形態計測の結果Ob-VDRKOマウスでは、骨吸収の抑制が観察された。以上の結果から、骨芽細胞のVDRは骨量の負の調節因子として働くことが示唆された。

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、その生理作用は主に核内受容体の一種である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。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ついては不明な点が多

い。我々はこれまで破骨細胞特異的なER $\alpha$ 遺伝子欠損(Oc-ER $\alpha$ KO)マウスを作成し、エストロゲンの骨防御作用の一端が破骨細胞のER $\alpha$ 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., 2007, *Cell*)。そこで本研究では、まず生化学的手法を用いて破骨細胞内でER $\alpha$ と相互作用する複合体タンパク質群の単離・同定を試みた。

また、Oc-ER $\alpha$ KOマウスは雌では顕著

な骨量減少が観察される一方、雄では有意な骨量減少を示さない。しかし、エストロゲン変換酵素であるアロマターゼ欠損症の男性患者や ER $\alpha$ 変異男性患者が骨粗鬆症を呈することから、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。よって本研究では、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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 遺伝子欠損 (Ob-ER $\alpha$ KO)マウスを作出し、その表現型解析を行った。

一方ビタミン D の生理作用も核内受容体の一種であるビタミン D 受容体(VDR)を介し発揮される。ビタミン D はカルシウム代謝の主要な調節因子の一つであり、骨増強作用を持つと考えられているが、カルシウム代謝調節以外の骨に対する直接作用については不明であった。ビタミン D 受容体 (VDR) 遺伝子欠損 (Conventional-VDRKO)マウスは骨形成不全、低カルシウム・低リン血症、高副甲状腺ホルモン(PTH)血症、高 1,25(OH) $_2$ D 血症、脱毛といったクル病症状を示したが、低カルシウム・低リン血症を伴う骨形成不全は二次性副甲状腺機能亢進症によって引き起こされた可能性も否定できない。そこで我々は骨芽細胞特異的 VDRKO(Ob-VDRKO)マウスを作出し解析することによりビタミン D の骨芽細胞を介した骨への直接作用の解明を試みた。

## B. 研究方法

- 1) *In vitro* で破骨細胞に分化しうる Raw 264.7 細胞を RANKL 刺激することで破骨細胞に分化させ、内在する ER $\alpha$ に結合する因子群を ER $\alpha$ 抗体カラムで精製、同定した。その後、破骨細胞内での ER $\alpha$ に対する転写活性への影響などを検討した
- 2) 骨芽細胞における ER $\alpha$ の生体内高次機能を解明するために、ER $\alpha$ 遺伝子座に loxP 配列を挿入した ER $\alpha$  flox マウスと骨

芽細胞特異的に Cre リコンビナーゼを発現する Col.  $\alpha$ 1(I)-Cre トランスジェニックマウスとの交配により骨芽細胞特異的 ER $\alpha$ KO (Ob-ER $\alpha$ KO)マウスを作出しその表現型を解析した。

- 3) 骨芽細胞における VDR の生体内高次機能を解明するために、VDR flox マウスと Col.  $\alpha$ 1(I)-Cre トランスジェニックマウスとの交配により骨芽細胞特異的 VDRKO (Ob-VDRKO)マウスを作出しその表現型を解析した。

## C. 研究結果

- 1) 破骨細胞を用いた ER $\alpha$ 結合因子群の精製の結果、複数の因子の同定に成功した。それらの結合因子のうち、EAZ (ER $\alpha$  associated Zn finger protein)の解析を行った結果、EAZ は骨組織特異的に高発現する因子であり、Raw 264.7 細胞が破骨細胞へと分化した際に発現が上昇すること(図 1)、また、ER $\alpha$ の転写活性を促進させるこ

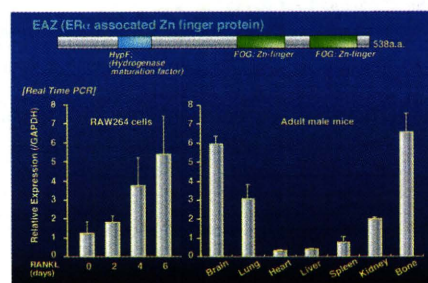


図1 EAZの遺伝子発現量はRAW264細胞の破骨細胞への分化にともない上昇する

とが明らかになった。さらに、Raw 264.7 細胞の RANKL 刺激による破骨細胞分化系において EAZ は破骨細胞分化マーカーの発現を上昇させる因子であることが明らかになった。

- 2) Ob-ER $\alpha$ KO マウスの解析の結果、雄の Ob-ER $\alpha$ KO 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。一方、雌の Ob-ER $\alpha$ KO 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なった結果、破骨細胞数・破骨細胞面・骨芽細胞数・骨芽細胞面が雄の

Ob-ER $\alpha$ KO マウスにおいては有意に減少することが観察された。

3) Ob-VDRKO マウスを解析した結果、対照群と比較し、血中カルシウム、リン、PTH 濃度はいずれも正常であったが、骨量および骨密度の増加が認められた。骨形態計測の結果 Ob-VDRKO マウスでは、骨形成の指標には変化が見られなかったが、骨吸収の指標が減少していた。さらに Ob-VDRKO マウスでは骨吸収を担う成熟破骨細胞への分化誘導因子である RANKL の遺伝子発現が有意に減少していた。

#### D. 考察

本研究 1)の結果、破骨細胞の分化を促進させる因子である EAZ が ER $\alpha$ の転写活性を上昇させる転写共役因子複合体の中に存在する可能性が明らかになった。昨年までの研究から成熟破骨細胞内の ER $\alpha$ の機能が明らかとなったが、成熟破骨細胞への前分化段階での作用には不明な点が多く、今回の研究がその解明の端緒になる可能性があると考えられる。

また本研究 2)の結果から、エストロゲンは骨芽細胞の ER $\alpha$ 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(図2)。また、Ob-ER $\alpha$ KO マウスとすでに報

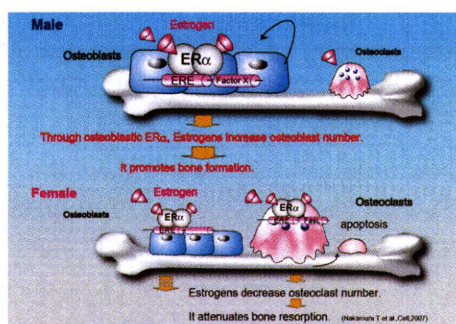


図2 エストロゲンは骨芽細胞のER $\alpha$ を介して骨芽細胞数を正に制御する

告済みの Oc-ER $\alpha$ KO マウスの表現型を比較すると、雌では破骨細胞の ER $\alpha$ を介した骨防御作用が骨芽細胞の ER $\alpha$ に比べて優位なことが、一方、雄では骨芽細胞の ER $\alpha$ を介した作用が破骨細胞の ER $\alpha$ に比

べて優位なことが示唆された。

さらに本研究 3)の結果、Ob-VDRKO マウスでは血中カルシウム、リン、PTH 濃度はいずれも正常であったことから、生体内におけるカルシウム代謝は正常であると考えられる。にもかかわらず Ob-VDRKO マウスでは骨吸収の抑制による骨量増加が認められたことから、VDRは腎臓、小腸、副甲状腺においてカルシウム代謝を調節することにより骨に対して間接的に作用するばかりではなく、骨芽細胞の VDR が骨代謝制御に直接関与しており、骨芽細胞の VDR は骨量の負の調節因子として働くことが示唆された(図3)。

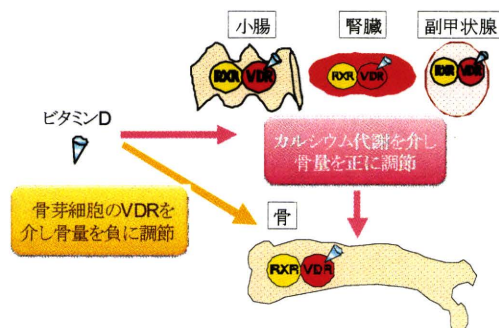


図3 骨芽細胞のVDRは骨量の負の調節因子である

#### E. 結論

本研究により、破骨細胞の分化段階で ER $\alpha$ に結合し、その転写活性を上昇させる EAZ を同定した。この因子は破骨細胞分化マーカーを上昇させる因子であることから、今後、破骨細胞分化と ER $\alpha$ の転写との未知の相関メカニズムが明らかにされる可能性がある。

また、Ob-ER $\alpha$ KO マウスの解析により、雄性においてエストロゲンが骨芽細胞の ER $\alpha$ 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 $\alpha$ の分子メカニズムが明らかにされる可能性がある。

さらに、Ob-VDRKO マウスの解析によ

り、骨芽細胞の VDR は骨量の負の調節因子として働くことが示唆された。今後マイクロアレイ解析等により骨芽細胞における VDR の標的遺伝子を網羅的に探索することにより、骨芽細胞におけるビタミン D の作用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

1. Tanabe, M., Kouzmenko, A., Ito, S., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Fujiyama, S., Yamagata, K., Zhao, Y., Kimura, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Takeyama, K., Kato, S.: Activation of facultatively silenced *Drosophila* loci associates with increased acetylation of histone H2AvD. *Genes Cells* 13, 1279-1288, 2008.
2. Zhao, Y., Lang, G., Ito, S., Bonnet, J., Metzger, E., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Le Guezennec, X., Stunnenberg, H.G., Krasnov, A., Georgieva, S.G., Schüle, R., Takeyama, K., Kato, S., Tora, L.: A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing. *Mol Cell* 29, 92-101, 2008.
3. Okada, M., Takezawa, S., Mezaki, Y., Yamaoka, I., Takada, I., Kitagawa, H., Kato, S. Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- $\alpha$ . *EMBO Rep* 9, 563-568, 2008.
4. Yokoyama, A., Takezawa, S., Schüle, R., Kitagawa, H., Kato, S.: Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1. *Mol Cell Biol* 28, 3995-4003, 2008.
5. Kimura, S., Sawatsubashi, S., Ito, S., Kouzmenko, A., Suzuki, E., Zhao, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Ueda, T., Fujiyama, S., Murata, T., Matsukawa, H., Takeyama, K., Yaegashi, N., Kato, S.: *Drosophila* arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor. *Biochem Biophys Res Commun* 371, 889-893, 2008.
6. 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* 370, 541-546, 2008.
7. Kouzmenko, A.P., Takeyama, K., Kawasaki, Y., Akiyama, T., Kato, S.: Ligand-dependent interaction between estrogen receptor  $\alpha$  and adenomatous polyposis coli. *Genes Cells* 13 723-730, 2008.
8. Akimoto, C., Kitagawa, H., Matsumoto, T., Kato, S.: Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes Cells* 13, 623-633, 2008.
9. Kouzmenko, A.P., Takeyama, K., Kawasaki, Y., Akiyama, T., Kato, S.: Truncation mutations abolish chromatin-associated activities of adenomatous polyposis coli. *Oncogene* 27, 4888-4899, 2008.
10. Matsumoto, T., Shiina, H., Kawano, H., Sato, T., Kato, S.: Androgen receptor functions in male and female physiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 109, 236-241, 2008.
11. Murata, T., Suzuki, E., Ito, S., Sawatsubashi, S., Zhao, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Fujiyama, S., Kimura, S., Ueda, T., Matsukawa, H., Kouzmenko, A.P., Furutani, T., Takeyama, K., Kato, S.: RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *Biosci Biotechnol Biochem* 72, 2255-2261, 2008.
12. Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober H.J., Okamoto, K.,



- Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, D.T., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P., Takayanagi, H.: Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 319, 624-627, 2008.
13. Sasagawa, S., Shimizu, Y., Kami, H., Takeuchi, T., Mita, S., Imada, K., Kato, S., Mizuguchi, K.: Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 73, 222-231, 2008.
  14. Honzawa, S., Yamamoto, Y., Yamashita, A., Sugiura, T., Kurihara, M., Arai, M.A., Kato, S., Kittaka, A.: The 2 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl) group as an active motif in vitamin D<sub>3</sub> analogues as agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu). *Bioorg Med Chem* 16, 3002-3024, 2008.
  15. Yanase, T., Fan, W., Kyoya, K., Min, L., Takayanagi, R., Kato, S., Nawata, H.: Androgens and metabolic syndrome: Lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 109, 254-257, 2008.
  16. Iriyama, A., Fujiki, R., Inoue, Y., Takahashi, H., Tamaki, Y., Takezawa, S., Takeyama, K., Jang, W.D., Kato, S., Yanagi, Y.: A2E, a pigment of the lipofuscin of retinal pigment epithelial cells, is an endogenous ligand for retinoic acid receptor. *J Biol Chem* 283, 11947-11953, 2008.
  17. Fujita, H., Sugimoto, K., Inatomi, S., Maeda, T., Osanai, M., Uchiyama, Y., Yamamoto, Y., Wada, T., Kojima, T., Yokozaki, H., Yamashita, T., Kato, S., Sawada, N., Chiba, H.: Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca<sup>2+</sup> absorption between enterocytes. *Mol Biol Cell* 19, 1912-1921, 2008.
  18. Takaki, H., Ichiyama, K., Koga, K., Chinen, T., Takaesu, G., Sugiyama, Y., Kato, S., Yoshimura, A., Kobayashi, T.: STAT6 Inhibits TGF- $\beta$ 1-mediated Foxp3 induction through direct binding to the *Foxp3* promoter, which is reverted by retinoic acid receptor. *J Biol Chem* 283, 14955-14962, 2008.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
24. Kouzu-Fujita, M., Mezaki, Y., Mtsumoto, T., Yamaoka, I., Sawatsubashi, S., Yano, T., Taketani, Y., Kitagawa, H., Kato, S.: Co-activation of ER $\beta$  by a gonadotropin-induced cofactor. *Mol Cell Biol* 29, 83-92, 2009.
  25. Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A., Kato, S.: Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. *Mol Cell Endocrinol* 310, 3-10, 2009.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: Wnt and PPAR $\gamma$  signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 5, 442-447, 2009.
  32. 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.
  33. Suzuki, H.I., Yamagata, K., Sugimoto, K., Iwamoto, T., Kato, S., Miyazono, K.: Modulation of microRNA processing by p53. *Nature* 460, 529-533, 2009.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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/ $\beta$ -catenin pathways for the masculinization of external genitalia. *Mol Endocrinol* 23, 871-880, 2009.
37. 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.
38. 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  $\beta$ -catenin through Shh and Bmp signaling. *Development* 136, 367-372, 2009.
39. 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.
40. Honzawa, S., Takahashi, N., Yamashita, A., Sugiura, T., Kurihara, M., Arai, M.A., Kato, S., Kittaka, A.: Synthesis of a  $1\alpha$ -C-methyl analogue of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>: interaction with a mutant vitamin D receptor Arg274Leu. *Tetrahedron* 65, 7135-7145, 2009.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Akimoto, C., Ueda, T., Inoue, K., Yamaoka, I., Sakari, M., Obara, W., Fujioka, T., Nagahara, A., Nonomura, N., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miki, T., Matsumoto, T., Kitagawa, H., Kato, S.: Testis-specific protein on Y chromosome (TSPY) represses the activity of the androgen receptor in androgen-dependent testicular germ-cell tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 19891-19896, 2010.
45. Youn, M.Y., Takada, I., Imai, Y., Yasuda, H., Kato, S.: Transcriptionally active nuclei are selective in mature multinucleated osteoclasts. *Genes Cells* 15, 1025-1035, 2010.
46. Yokoyama, A., Okuno, Y., Chikanishi, T., Hashiba, W., Sekine, H., Fujiki, R., Kato, S.: KIAA1718 is a histone demethylase that erases repressive histone methyl marks. *Genes Cells* 15: 867-873, 2010.
47. Matsuyama, R., Takada, I., Yokoyama, A., Fujiyama-Nakamura, S., Tsuji, N., Kitagawa, H., Fujiki, R., Kim, M., Kouzu-Fujita, M., Yano, T., Kato, S.: Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-

- related receptor  $\alpha$  through histone deacetylase 1. *J Biol Chem* 285: 18166-18176, 2010.
48. Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A., Kato, S.: Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor- $\alpha$ . *Mol Endocrinol* 24: 877-885, 2010.
  49. Chikanishi, T., Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A., Kato, S.: Glucose-induced expression of MIP-1 genes requires O-GlcNAc transferase in monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 39, 865-870, 2010.
  50. Takada, I., Tsuji, N., Youn, M. Y., Fujiyama, S., Okada, M., Imai, Y., Kondo, S., Kitakawa, H., Yasuda, H., Kato, S.: Purification and identification of estrogen receptor alpha co-regulators in osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci* 1192: 201-207, 2010.
  51. Takada, I., Kouzmenko, A.P., Kato, S.: PPAR- $\gamma$  signaling crosstalk in mesenchymal stem cells. *PPAR Research* 2010, Article 341671, 6 pages, 2010.
  52. Youn, M.Y., Fujiyama-Nakamura, S., Takada, I., Imai, Y., Kato, S.: Identification of osteoclastic factors in the nuclear envelope of mature, multinucleated osteoclasts. *Biosci Biotechnol Biochem* 74: 1956-1959, 2010.
  53. 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.: A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor. *Genes Dev* 24: 159-170, 2010.
  54. Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M. S., Mezaki, Y., Tsushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S., Kamimura, T.: CDP/cut is an osteoblastic coactivator of the vitamin D receptor (VDR). *J Bone Miner Res* 25: 1157-1166, 2010.
  55. Chambon, C., Duteil, D., Vignaud, A., Ferry, A., Messaddeq, N., Malivindi, R., Kato, S., Chambon, P., Metzger, D.: Myocytic androgen receptor controls the strength but not the mass of limb muscles. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 14327-14332, 2010.
  56. Takahashi, S., Watanabe, T., Okada, M., Inoue, K., Ueda, T., Takada, I., Watabe, T., Yamamoto, Y., Fukuda, T., Nakamura, T., Akimoto, C., Fujimura, T., Hoshino, M., Imai, Y., Metzger, D., Miyazono, K., Minami, Y., Chambon, C., Kitamura, T., Matsumoto, T., Kato, S.: Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 4938-4943, 2011.
  57. Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, A. C., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M., Kato, S.: Signal-sensing activation of a histone lysine demethylase complex. *Nat Cell Biol* (in press).
2. 学会発表  
【国際学会】
    1. Inoue, K., Matsumoto, T., Yamagata, K., Akimoto, C., Yonezawa, M., Kato, S.: DEAD-box RNA helicase is required for Drosha-mediating processing of a subset of microRNAs. (2008.3.25-4.1) 2008 Keystone Symposia Conference (RNAi, MicroRNA, and Non-Coding RNA), Whistler, Canada.
    2. Suzuki, E., Sawatsubashi, S., Ito, S., Zyo, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Ueda, T., Murata, T.,