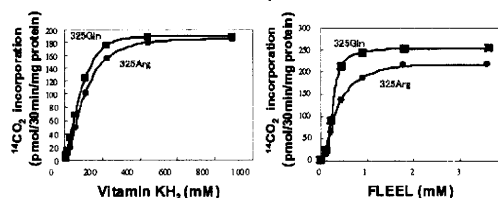


され、本剤は第一選択薬の一つとなっている。一方、本薬剤による骨折発生抑制効果は骨折リスクを約半分にする程度にとどまっており、治療効果のさらなる改善が望まれている。そのためにビスホスホネート製剤に活性型ビタミン D3 製剤(アルファカルシドール)やビタミン K2 製剤(メナテトレノン)の併用が実臨床で行われている。しかしながらこれらの併用療法に対する臨床的根拠や基礎的な裏付けははまだ十分ではない。

骨量に遺伝性があることが知られているが、脆弱性骨折の発症に関しては骨量と別の遺伝的素因が関連していることも示唆されている。骨折予防の観点からも遺伝的素因を把握しておくことの重要性は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」でも薬物療法の開始にあたって「大腿骨頸部骨折の家族歴」が勘案されることにも反映されている。しかしながら、骨粗鬆症をはじめとする多因子遺伝病における遺伝的素因を同定する作業は決して容易なものではない。結果の再現性に乏しいことやそれぞれの多型性の骨量決定における寄与度が低いこと、生物学的意義が不明である多型性がほとんどあること、生活習慣因子などの交絡が無視できないことなどの課題は多い。生物学的意義の裏づけが得られた一塩基置換多型性(single nucleotide polymorphism: SNP)はいまだ少ないが、われわれは骨代謝関連遺伝子のうち、tissue-non-specific alkaline phosphatase (TNSALP) 遺伝子と  $\gamma$ -carboxylase (GGCX) 遺伝子において、酵素活性の差をもたらす機能的な SNP を報告した(図 2)。GGCX の補酵素として働くビタミン K は元来正常な血液凝固に必要なビタミンとして発見され、ビタミン K サイクルにおいて GGXC の補酵素として機能するに加えて、核内受容体を介する機序によっても、骨代謝に大きく関与することが示唆されている。しかしながら本 SNP の栄養学的ならびに臨床的意義に関

図2 Influence of vitamin KH2 or FLEEL on the carboxylase activity of GGCX 325Gln or 325Arg.



A. Carboxylation of 3.6mM FLEEL at vitamin KH2 concentrations between 0 and 888mM was measured by  $^{14}\text{CO}_2$  incorporation.  
B. Carboxylation of 222mM vitamin KH2 at FLEEL concentrations between 0 and 3.6mM was measured by  $^{14}\text{CO}_2$  incorporation.

Bone 2007

する知見はまだない。

ビスホスホネート製剤による骨粗鬆症の薬物療法を行うにあたってこの遺伝子型に関する情報があれば、酵素活性の低い遺伝子型を持つ患者に対するビタミン K2 製剤の併用を勧めるのに有用であることが予想される。

以上のことから、本研究では①ビスホスホネートによる治療をうけていたにも関わらず脆弱性骨折が発生した患者、いわばビスホスホネート不応例の臨床的特徴を解析し、併用療法に求められる役割と併用療法に関する臨床的判断を行う際に活用しうる標的 SNP の検討、②GGCX の機能的 SNP がビタミン K 摂取状況と骨代謝関連ビタミン K 依存性蛋白質(オステオカルシン)との関連の及ぼす影響に関する検討、③ビスホスホ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ことを目的とする臨床研究計画の立案を行った。

## B. 研究方法

①ビスホスホネート不応例の臨床的特徴に関する検討：対象は成人病診療研究所の外来を受診する 45 歳以上の原発性骨粗鬆症の女性患者であり、窒素含有ビスホスホネート剤であるアレンドロネートまたはリセドロネートによる治療を 2000 年 1 月から 2008 年 8 月の期間内に受けていた患者である。これらの患者は Nagano

Cohort Study に登録された患者であり、臨床研究に関する説明と書面による同意を得た者である。また研究計画は施設の倫理委員会で審議の上了承されている。

これらの対象についてはベースラインにおける身長、体重、DXA による腰椎および大腿骨近位部の骨密度、血清カルシウム、血清リン、尿中タイプ I コラーゲン N テロペプチド (NTX)、血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 等の測定、X線写真による椎体の形態観察が行われた。これらの指標について平均 3.4 年間追跡した。

②GGCX の機能的 SNP がビタミン K 摂取状況と骨代謝関連ビタミン K 依存性蛋白質 (オステオカルシン) との関連の及ぼす影響に関する検討：東京都内在住の健康な若年男性ボランティアを対象とした。骨代謝疾患をもつ者、骨代謝に影響を及ぼす薬剤を服用している者は除外された。60 名の対象者が得られ、平均年齢は  $22.6 \pm 1.6$  歳であった。採血前の 3 日間について食事内容が記録された。栄養の専門家によって記録内容が確認され、ソフトウェアである Eiyokun (Kenpaku-sha, Japan) によって摂取栄養素量を計算した。その結果から、ビタミン K1 やビタミン K2 の摂取量を推定した。

空腹時に得られた血液を用いて、血清中のビタミン K1 や K2 が測定された。これらの測定は LC-APCI-MS/MS を用いて、神戸薬科大学の岡野らによって行われた。骨代謝関連のビタミン K 依存性蛋白質であるオステオカルシン (OC) と非グラ化オステオカルシン (ucOC) の血清濃度は免疫学的手法によって測定された。

全血から DNA が抽出され、GGCX 遺伝子多型性 (R325Q, 974G>A) について遺伝子型が決定された。多型性部位を含む領域を PCR で増幅し、シーケンサー (Gene Rapid, Amersham) で塩基配列を決定することによって遺伝子型を得た。遺伝子型の分布については Hardy-Weinber 平衡に

ついて検討した。

ビタミン K 摂取状況と血清 ucOC/OC 比との関連を統計学的に解析し (Spearman rank test)、遺伝子型の影響を検討した。

(倫理的配慮) 本研究は日本女子大学の倫理委員会で検討され、承認されたものである。被験者からは研究内容が説明され、書面による承諾を得た。

③ビスホスホネート製剤を処方する患者におけるビタミン K2 製剤併用に関するオーダーメイド医療の検討：ビスホスホ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について、研究対象、研究実施場所、およびサンプルの解析体制について検討する。特に研究対象者数については、GGCX 遺伝子の機能的 SNP における遺伝子型の分布ならびに、それぞれの遺伝子型によってもたらされる GGCX 蛋白質の酵素活性をもとに仮説の検証に要するに足るよう推定して決定する。

### C. 研究結果

①ビスホスホネート不応例の臨床的特徴に関する検討：観察期間中に新規脊椎圧迫骨折が発生した患者は 71 名、発生しなかった患者は 160 名であった (表 1)。観察

表 1 Bone-related outcomes in the patients with or without incident fractures at the end of treatment with aminobisphosphonates

	incident fracture (-)	incident fracture (+)	P
n	160	71	
LBMD (g/cm <sup>2</sup> )	$0.854 \pm 0.011$	$0.823 \pm 0.017$	0.131
Ca (mg/d)	$9.26 \pm 0.03$	$9.16 \pm 0.05$	0.091
P (mg/dl)	$3.54 \pm 0.04$	$3.43 \pm 0.06$	0.140
NTX (nM/mM Cr)	$28.6 \pm 1.5$	$33.2 \pm 2.3$	0.104
ucOC (ng/ml)	$2.28 \pm 0.13$	$2.75 \pm 0.19$	0.038

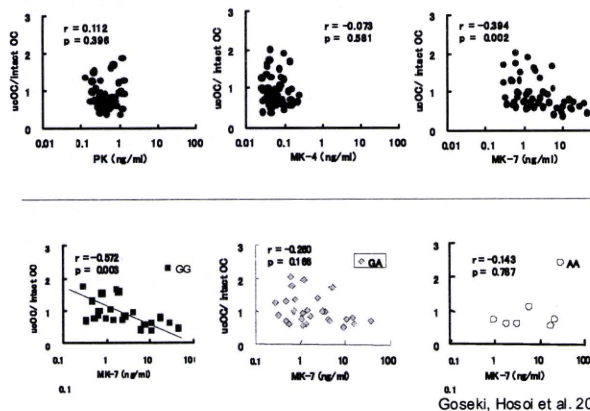
Shiraki M, Hosoi T et al. JBMM 2010

開始時の平均年齢は前者が  $74.3 \pm 1.1$  歳、後者が  $69.0 \pm 0.7$  歳であり、有意差があった。2 群間での body mass index、血清カル

シウム、血清リン、NTX については有意差はなかった。また、観察開始時の脊椎圧迫骨折数の平均は前者で 2.58 個、後者で 1.09 個であった。平均 3.4 年間の観察期間後に骨折を発症しなかった群と骨折を発症した群で各指標を比較した結果、腰椎 BMD は両群で差はなく、ビスホスホネートによる骨量増加効果は両群にもたらされていたと考えられた。また、NTX にも有意差を認めなかったことから、骨吸収抑制効果は両群において発揮されたと考えられた。血清カルシウム、血清リンには有意差を認めなかった。一方、血清 ucOC は骨折群で有意に高値であった。さらに多変量解析を行ったところ、観察開始時の既存脊椎圧迫骨折数、年齢、ucOC、腰椎骨密度の 4 つの因子について 2 群間で統計学的有意差が認められた。

②GGCX の機能的 SNP がビタミン K 摂取状況と骨代謝関連ビタミン K 依存性蛋白質（オステオカルシン）との関連の及ぼす影響に関する検討：総ビタミン K 摂取量と非グラ化オステオカルシン/オステオカルシン比(ucOC/OC 比) は統計学的に有意な負の相関を示した。この相関は総ビタミン K 量をビタミン K2 (MK7) 摂取に置き換えても認められた。また、集団を GGCX の遺伝子型によって層別化し、それぞれにおいて MK7 摂取量と ucOC/OC 比との関連を検討したところ、GG 型の集団では統計学的に有意な相関が認められたが、GA 型の集団では有意な相関は認められなかった(図 3)。

図3 若年男性におけるビタミンK摂取と血清ucOC: GGCX遺伝子型の影



③ビスホスホネート製剤を処方する患者におけるビタミン K2 製剤併用に関するオーダーメイド医療の検討：

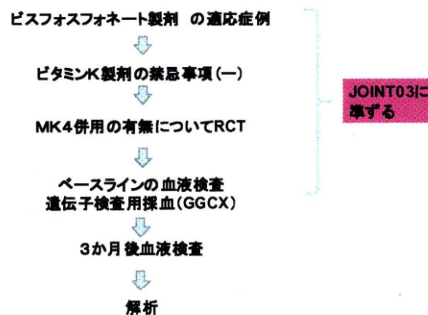
a.研究の対象及び実施場所

研究参加施設の外来を受診している患者のうち、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」に照らし合わせて薬物療法の対象者であることが判断された患者であり、ビスホスホネート製剤が治療薬として選択された患者を対象とする。ただし、ワルファリンを服用しており、ビタミン K2 製剤の処方が禁忌であるものは対象外とする。対象者には、研究計画について文書による説明を行い、書面でインフォームドコンセントを得た者を研究参加者とする。血清 ucOC の測定は各施設で採取された血清について、1 検査機関で行う。GGCX 遺伝子多型性の解析は、東京大学医学部抗加齢医学講座において一括して行う。

b.研究デザイン

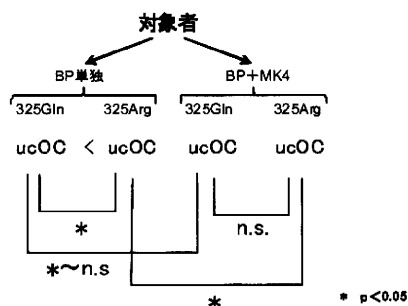
研究参加者はビスホスホネート製剤を開始する時点で、封筒法により無作為にビタミン K2 製剤(メナテトレノン 45mg/日)併用群(70 例)と非併用群(70 例)に振り分けられる。研究参加者から採取された血液検体は血清 ucOC の測定ならびに GGCX 遺伝子多型性の解析に供される。GGCX 遺伝子多型性の解析結果は匿名化された臨床情報とのみ連結され、研究参加者ご本人には通知されない。薬剤の内服開始から 3 か月の時点で血清 ucOC を再度測定する(図 4)。血清 ucOC の変動につ

図4 ビスホスホネート製剤を処方する患者におけるビタミンK2製剤併用に関するオーダーメイド医療の検討



いて、ビスホスホネート製剤単独群における GGCX325Arg 群(低活性群)と GGCX325Gln 群、ビタミン K2 製剤併用群における GGCX325Arg 群(低活性群)と GGCX325Gln 群の計 4 群間の比較検討を行う(図 5)。なお、遺伝子解析については、

図5 本研究で検証される仮説の概要



GGCX 遺伝子に加えて、ビタミン K サイクル関連遺伝子であるビタミン K 還元酵素(VKOR)、カルメニン、および核内の標的である SXR についても多型性を解析する。なお、日本人のビタミン K 摂取量における最も強力な規定因子である納豆の摂取状況について、その摂取頻度を聞き取り調査する。

#### c.対象の選択基準

研究参加施設の外来を受診している患者のうち、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版」に照らし合わせて薬物療法の対象者であることが判断された患者であり、ビスホスホネート製剤が治療薬として選択された患者を対象とする。

#### d.対象の除外基準

ワルファリンを服用しており、ビタミン K2 製剤の処方禁忌であるもの。

#### e.症例数の設定とその根拠

先行研究により、GGCX325Arg 群と GGCX325Gln 群の比はほぼ 1:3 であり、ビスホスホネート治療による血清 ucOC の低下度合いが最小有意変化(minimal significant change: MSC)を上回る割合が、GGCX325Gln 群で 70%、GGCX325Arg 群で 10%と仮定した場合、危険率 0.05 で両側検定を行い、有意な差が認められる確

率(パワー)を 80 %になるための必要総症例数はビタミン K2 製剤併用または非併用の GGCX325Arg 群が約 12 例であり、総症例数は 96 例(12x4 x 2 =96 例)となる。それぞれを 60%と 20%と仮定した場合は 184 例(23x4 x 2 =184 例)と計算される。本研究ではこれらの値の平均値である 140 例(非併用群 70 例、併用群 70 例)を対象症例数として設定した。

#### f.対象者の臨床情報

年齢、身長、体重、脊椎 X 線所見、骨塩定量値、一般生化学測定項目(総蛋白、アルブミン、ALP、AST、ALT、総コレステロール、BUN、クレアチニン、血清カルシウム、血清リン)、骨代謝関連検査値(血清 ucOC、血清 total ucOC、骨型 ALP、血清 NTX)。血清 ucOC は免疫電気化学的方法(“Picolumi”)によって定められた検査機関(SRL 等)において一括して測定する。納豆の摂取頻度(聞き取り)。

#### g.遺伝子解析

EDTA 加血液 0.5ml から DNA を抽出し、GGCX、VKOR、カルメニン、SXR の各遺伝子多型性を決定する。遺伝子解析は研究代表者の施設で一括して行われる。

#### h.研究における医学倫理的配慮について

##### ① 研究等の対象とする個人の人権擁護

研究計画はヘルシンキ宣言に基づいて立案され、遺伝子情報は当施設の管理者のもとで厳密に管理される。

##### ② 研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

文書による説明と同意を得る。

##### ③ 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

骨粗鬆症の薬物療法における併用療法の有用性はまだ確立されておらず、併用療法を行うか否かについては臨床的判断にゆだねられている。本研究は併用療法に対する理論的根拠を得るために有用な研究であり医学的貢献が得られると考えられる。また薬物療法に用いる薬剤は骨

粗鬆症に対して保険適用を得ているもののみであり、その使用において患者への不利益はない。

#### D. 考察

本研究によって、ビスホスホネート製剤服用患者のうち、新規骨折を発症した患者では骨折を発症しなかった患者にくらべて、血清 ucOC が高値であることが判明した。このことは、ビタミン K2 の骨代謝面における不足状態がビスホスホネート製剤の骨折発生抑制効果を阻害していることを示唆する。

窒素含有ビスホスホネートはメバロン酸経路における farnesyl pyrophosphate synthase を阻害することがその作用機序であることが明らかにされている。一方、最近の研究によって、ビタミン K1 やメナテトレノン以外のビタミン K2 は体内でメナテトレノンに変換されることが確かめられ、その反応をつかさどる酵素も同定された。この変換において利用される geranylgeraniol はメバロン酸経路から供給されるため、窒素含有ビスホスホネートによってこの供給が抑制されることが考えられる。

以上のことから、窒素含有ビスホスホネートを骨粗鬆症の治療に用いた時、骨折予防効果が十分得られなかった患者において骨代謝の面におけるビタミン K 不足がもたらされており、このことは窒素含有ビスホスホネートのビタミン K 代謝に及ぼす影響を介している可能性が示唆された。

骨代謝面における血清 ucOC の高値に反映されるビタミン K 不足は、ビタミン K の摂取不足のみならず、ビタミン K の作用、特に  $\gamma$ -carboxylase (GGCX) に対する補酵素としての作用不足が想定される。我々は、GGCX 遺伝子の機能的 SNP を解析した際、酵素活性の低い遺伝子型 (325Arg) が存在し、日本人人口の約 4 分の 1 がこのタイプであることを見出した

(Bone 40, 451-456, 2007)。ビスホスホネート製剤による骨粗鬆症の薬物療法を行うにあたってこの遺伝子型に関する情報があれば、酵素活性の低い遺伝子型を持つ患者に対するビタミン K2 製剤の併用を勧めるのに有用であることが予想された。

われわれが検討した GGCX 遺伝子の SNP は catalytic center の近傍にあり、アミノ酸置換を伴う nonsynonymous SNP である。この多型性は酵素活性の差異がもたらされることを報告している。骨代謝に関連する主要なビタミン K 依存性蛋白質であるオステオカルシンのカルボキシル化はビタミン K の摂取状況と負の相関を示すことを確認し、このことは血清中のビタミン K2、特に MK7 との有意な関連に反映されていた。さらにこの関連は上記で見出した GGCX 遺伝子の特定の genotype でのみ認められることが確認された。以上の結果から、GGCX 遺伝子の多型性が骨代謝からみたビタミン K 充足状態の機能的な個人差に関連していることが示唆され、ビタミン K に関する介入を栄養学的または薬理的に検討していく際に考慮すべきであることが示唆された。

骨粗鬆症は骨量の低下に加えて「骨の質」によってもたらされた骨脆弱性が亢進した疾患である。骨強度の規定因子として、骨量に加えて骨質の重要性が強調されてきたのはこの 10 年あまり前からである。骨粗鬆症の診療においても、骨量のみでは説明がつかないことがあり、「骨量以外」のことを骨質という概念にまとめているともいえる。いずれにしても骨粗鬆症の合併症である骨折の発症を予防することが、骨粗鬆症の予防と治療における最大の目標であり、その目安として骨量とそれ以外のファクターを考える必要がある。わが国における骨粗鬆症診療に関するガイドラインは 1998 年から整備されてきた。最近のガイドラインである「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン

2006 版」では骨粗鬆症性骨折の危険因子をより広くとらえる観点から、診断基準とは別に骨折発生抑制を目的とする薬物療法開始の目安が検討された。その結果、原発性骨粗鬆症の診断基準にあてはまる場合のみならず、「骨量減少」のレベルでも、喫煙、過度のアルコール摂取、そして両親いずれかにおける大腿骨頸部骨折の既往といった、骨量や既存骨折とは独立した骨折の危険因子のうちいずれか一つをもっている場合は薬物療法の開始を検討するという提案がなされた。これらのうち、「両親いずれかの大腿骨頸部骨折の既往」が骨粗鬆症性骨折における遺伝的因子の関与が臨床的にも有意なものであることを示している。しかしながら、この遺伝的因子を説明する遺伝子(群)についてはまだ結論が得られていないことが事実である。Kanis によって率いられた WHO の国際共同研究グループは総数 6 万人にもおよぶ大規模な前向きコホートを用いて、脆弱性骨折の絶対骨折リスクを算出するアルゴリズムを作成した。「fracture risk assessment tool」に由来する FRAX と呼ばれるこのプログラムに掲載されている脆弱性骨折の発症に独立して寄与する 10 の因子について入力すると、前向きに 10 年間ににおける大腿骨頸部ならびに 4 つの主要骨粗鬆症製骨折(脊椎、上腕骨、前腕骨、大腿骨頸部)の絶対骨折発生率(%)を得ることができる。これは個人ごとの骨折発生率を得るものであり、診断基準による疾患群と非疾患群へのグループわけとは異なる評価方法である。年齢や性によっても多少異なるが、このプログラムにおいて、「両親の大腿骨頸部骨折」は骨折リスクを約 2 倍に増加させる。個人ごとの骨折リスクを把握した上で、骨粗鬆症の広い意味でのオーダーメイド医療が進展する可能性がある。遺伝子情報も用いた病態の個人差や薬物反応性の個人差が診療の場で活用されることも期待される。

本研究計画によって検証される仮説を資料 2 に示す。血清 ucOC 濃度は骨代謝におけるビタミン K の充足状態のマー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 群に分けられ、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ホスホ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ホスホネート製剤単独と 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。

## E. 結論

骨粗鬆症の予防と治療におけるビタミン K を用いた栄養学的または薬理的介入において、GGCX の遺伝子型を考慮したオーダーメイド医療を行うことの意義が確認された。これらの検討結果をもとにビスホスホネート製剤に対する MK4 製剤併用に関するオーダーメイド医療のシステムを立案した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 細井孝之、原田敦、福永仁夫、中村利孝、白木正孝、太田博明、大橋靖雄、藤原佐枝子、坂田清美、堀内敏行、森聖二郎、折茂肇：骨粗鬆症診療の標準的調査項目および全国的データベース構築の検討。 *Osteoporosis Japan* 16, 323-329, 2008.
2. Tokuda, H., Hosoi, T., Hayasaka, K., Okamura, K., Yoshimi, N., Kozawa, O.: Overexpression of protein kinase C- $\delta$  plays a crucial role in Interleukin-6-producing pheochromocytoma presenting with

- Acute Inflammatory Syndrome: A Case Report. *Horm Metab Re* 41, 333-338, 2008
3. Sogabe, N., Oda, K., Nakamura, H., Orimo, H., Watanabe, H., Hosoi, T., Goseki-Sone, M.: Molecular effects of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene polymorphism (787T > C) associated with bone mineral density. *Biomed Res* 29, 213-219, 2008.
  4. Arai, T., Sawabe, M., Hosoi, T., Tanaka, N.: Role of DNA repair systems in malignant tumor development in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 8, 65-72, 2008.
  5. Tokuda, H., Takai, S., Hanai, Y., Matsushima-Nishiwaki, R., Yamauchi, J., Harada, A., Hosoi, T., Ohta, T., Kozawa, O.: (-)-Epigallocatechin gallate inhibits basic fibroblast growth factor-stimulated interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Horm Metab Res* 40, 674-867, 2008.
  6. Mori, S., Kou, I., Sato, H., Emi, M., Ito, H., Hosoi, T., Ikegawa, S.: Association of genetic variations of genes encoding thrombospondin, type 1, domain-containing 4 and 7A with low bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *J Hum Genet* 53, 694-697 2008.
  7. Urano, T., Narusawa, K., Shiraki, M., Usui, T., Sasaki, N., Hosoi, T., Ouchi, Y., Nakamura, T., Inoue, S.: Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal disc degeneration in postmenopausal Japanese women. *Spine* 33, 1256-1261, 2008.
  8. Orimo, H., Goseki-Sone, M., Hosoi, T., Shimada, T.: Functional assay of the mutant tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene using U2OS osteoblast-like cells. *Mol Genet Metab* 94, 375-381, 2008.
  9. Fujiwara, S., Nakamura, T., Orimo, H., Hosoi, T., Gorai, I., Oden, A., Johansson, H., Kanis, J.A.: Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int* 19, 429-435, 2008.
  10. 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 Osteoporosis* 4, 71-77, 2009.
  11. 上西一弘、田中司朗、石田裕美、細井孝之、大橋靖雄、門脇孝、折茂肇：牛乳・乳製品摂取とメタボリックシンドロームに関する横断的研究. 日本栄養・食糧学会誌 63(4), 151-159, 2010.
  12. Shiraki, M., Yamazaki, Y., Shiraki, Y., Hosoi, T., Tsugawa, N., Okano, T.: High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 28, 578-584. 2010.
  13. Hosoi, T.: Genetic aspects of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 28, 601-607, 2010.
  14. Tanaka, S., Yoshimura, N., Kuroda, T., Hosoi, T., Saito, M., Shiraki, M.: The Fracture and Immobilization Score (FRISC) for risk assessment of osteoporotic Fracture and immobilization in postmenopausal women-A joint analysis of the Nagano, Miyama, and Taiji Cohorts. *Bone* 47, 1064-1070, 2010.
  15. Shiraki, M., Kuroda, T., Miyakawa, N., Fujinawa, N., Tanzawa, K., Ishizuka, A., Tanaka, S., Tanaka, Y., Hosoi, T., Itoi, E., Morimoto, S., Itabashi, A., Sugimoto, T., Yamashita, T., Gorai, I., Mori, S.,

- Kishimoto, H., Mizunuma, H., Endo, N., Nishizawa, Y., Takaoka, K., Ohashi, Y., Ohta, H., Fukunaga, M., Nakamura, T., Orimo, H.: Design of a pragmatic approach to evaluate the effectiveness of concurrent treatment for the prevention of osteoporotic fractures: rationale, aims and organization of a Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) initiated by the Research Group of Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP). *J Bone Miner Metab* 29, 37-43, 2011.
16. Urano, T., Narusawa, K., Sasaki, N., Shiraki, M., Hosoi, T., Ouchi, Y., Nakamura, T., Inoue, S.: A single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women. *Eur Spine J* 20, 572-577, 2011.
  17. Sogabe, N., Maruyama, R., Baba, O., Hosoi, T., Goseki-Sone, M.: Effects of long-term vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone* 48, 1036-1042, 2011.
  18. Kou, I., Takahashi, A., Urano, T., Fukui, N., Ito, H., Ozaki, K., Tanaka, T., Hosoi, T., Shiraki, M., Inoue, S., Nakamura, Y., Kamatani, N., Kubo, M., Mori, S., Ikegawa, S.: Common Variant s in a Novel Gene, *FONG* on Chromosome 2q33.1 Confer Risk of Osteoporosis in Japanese. *PLoS ONE* (in press)
2. 学会発表  
【国際学会】
1. 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 31<sup>st</sup> Annual Meeting, Denver, Colorado, USA.
  2. Sogabe, N., Maruyama, R., Hosoi, T., Goseki-Sone, M.: Effects of vitamin K<sub>1</sub> (phylloquinone) or vitamin K<sub>2</sub> (menaquinone-4) on bone metabolism in growing female rats. (2009.9.11-15) American Society of Bone and Mineral Research 31<sup>st</sup> Annual Meeting, Denver, Colorado, USA.
- 【国内学会】
1. 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)
  2. 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)
  3. 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)
  4. 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)
  5. 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)
6. 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)
  7. 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)
  8. 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)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
1	Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, <u>Hosoi T</u> , Ouchi Y, Nakamura T, <u>Inoue S</u>	Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal disc degeneration in postmenopausal Japanese women.	<i>Spine</i>	33	1256-1261	2008
7	Shiraki M, Urano T, Kuroda T, Saito M, Tanaka S, Miyao-Koshizuka M, <u>Inoue S</u>	The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures.	<i>J Bone Miner Metab</i>	26	595-602	2008
15	Takayama K, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Murakami K, Hayashizaki Y, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	FOXP1 is an androgen-responsive transcription factor that negatively regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	374	388-393	2008
21	Kubo M, Ijichi N, Ikeda K, Horie-Inoue K, Takeda S, <u>Inoue S</u>	Modulation of adipogenesis-related gene expression by estrogen-related receptor gamma during adipocytic differentiation.	<i>Biochim Biophys Acta - Gene Regulatory Mechanisms</i>	1789	71-77	2009
28	Kumagai J, Urano T, Ogushi T, Takahashi S, Horie-Inoue K, Fujimura T, Azuma K, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, <u>Inoue S</u>	EBAG9 is a tumor-promoting and prognostic factor for bladder cancer.	<i>Int J Cancer</i>	124	799-805	2009
35	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, <u>Inoue S</u>	Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth.	<i>Cancer Res</i>	69	137-142	2009
41	Takeo C, Ikeda K, Horie-Inoue K, <u>Inoue S</u>	Identification of Igf2, Igfbp2 and Enpp2 as Estrogen-Responsive Genes in Rat Hippocampus.	<i>Endocrin J</i>	56	113-120	2009
49	Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Liu X, Ogushi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, Homma Y, <u>Inoue S</u>	EBAG9 expression and its clinical significance in human testicular cancer.	<i>Int J Urol</i>	16	329-332	2009
53	Azuma K, Urano T, Horie-Inoue K, Hayashi S, Sakai R, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Association of estrogen receptor a and histone deacetylase 6 causes rapid decetylation of tubulin in breast cancer cell.	<i>Cancer Res</i>	69	2935-2940	2009

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
59	Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, <u>Inoue S</u> , 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.	<i>Mod Rheumatol</i>	19	140-144	2009
66	Urano T, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Bone mass effects of a Smad6 gene polymorphism in Japanese postmenopausal women.	<i>J Bone Miner Metab</i>	27	562-566	2009
71	Urano T, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	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.	<i>Endocr J</i>	56	625-631	2009
78	Urano T, Shiraki M, Yamaga R, Sasaki N, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Association of a sequence variation in the gene encoding adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) with body mass index in the Japanese population.	<i>Anti-Aging Med</i>	6	79-82	2009
82	Urano T, Usui T, Shiraki M, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Association of a single nucleotide polymorphism in the constitutive androstane receptor (CAR) gene with bone mineral density.	<i>Geriatric Gerontol Int</i>	9	235-241	2009
89	Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, <u>Inoue S</u> , 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.	<i>J Bone Miner Metab</i>	27	574-583	2009
99	Azuma K, Urano T, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Vitamin K2 suppresses proliferation and motility of hepatocellular carcinoma cells by activating steroid and xenobiotic receptor.	<i>Endocr J</i>	56	843-849	2009
106	Gack MU, Albrecht RA, Urano T, Inn KS, Huang IC, Carnero E, Farzan M, <u>Inoue S</u> , Jung JU, Garcia-Sastre A	Influenza A virus NS1 targets the ubiquitin ligase TRIM25 to evade recognition by RIG-I.	<i>Cell Host Microbe</i>	5	439-449	2009
117	Ijichi N, Ikeda K, Fujita M, Usui T, Urano T, Azuma K, Ouchi Y, Horie-Inoue K, <u>Inoue S</u>	EPAS1, a dexamethasone-inducible gene in osteoblasts, inhibits osteoblastic differentiation.	<i>Open Bone J</i>	1	28-37	2009

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
127	Kumagai J, Urano T, Ogushi T, Takahashi S, Horie-Inoue K, Fujimura T, Azuma K, Muramatsu M, Ouchi Y, Kitamura T, <u>Inoue S</u>	EBAG9 is a tumor-promoting and prognostic factor for bladder cancer.	<i>Int J Cancer</i>	124	799-805	2009
134	Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Murata T, Ogushi T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Kitamura T, Muramatsu M, Homma Y, <u>Inoue S</u>	Expression of cytochrome P450 3A4 and its clinical significance in human prostate cancer.	<i>Urology</i>	74	391-397	2009
141	Urano T, Usui T, Takeda S, Ikeda K, Okada A, Ishida Y, Iwayanagi T, Otomo J, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	TRIM44 interacts with and stabilizes terf, a TRIM ubiquitin E3 ligase.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	383	263-268	2009
147	Suzuki H, <u>Inoue S</u> , Hayashizaki Y, et al.(他157名、56番目)	The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line.	<i>Nat Genet</i>	41	553-562	2009
157	Urano T, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Identification of non-synonymous polymorphisms in the WDSOF1 gene as novel susceptibility markers for low bone mineral density in Japanese postmenopausal women.	<i>Bone</i>	47	636-642	2010
164	Azuma K, Casey SC, Ito M, Urano T, Horie K, Ouchi Y, Kirchner S, Blumberg B, <u>Inoue S</u>	Pregnane X receptor knockout mice display osteopenia with reduced bone formation and enhanced bone resorption.	<i>J Endocrinol</i>	207	257-263	2010
171	Azuma K, Urano T, Ouchi Y, <u>Inoue S</u>	Glucocorticoid-induced gene tripartite motif-containing 63 (TRIM63) promotes differentiation of osteoblastic cells.	<i>Endocr J</i>	57	455-462	2010
179	Kurosawa T, Hiroi H, Momoeda M, <u>Inoue S</u> , Taketani Y	Clomiphene citrate elicits estrogen agonistic/antagonistic effects differentially via estrogen receptors $\alpha$ and $\beta$ .	<i>Endocr J</i>	57	517-521	2010
184	Urano T, Narusawa K, Kobayashi S, Shiraki M, Horie-Inoue K, Sasaki N, <u>Hosoi T</u> , Ouchi Y, Nakamura T, <u>Inoue S</u>	Association of HTRA1 promoter polymorphism with spinal disc degeneration in Japanese women.	<i>J Bone Miner Metab</i>	28	220-226	2010
191	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, <u>Inoue S</u>	Differential expression of estrogen-related receptors $\beta$ and $\gamma$ (ERR $\beta$ and ERR $\gamma$ ) and their clinical significance in human prostate cancer.	<i>Cancer Sci</i>	101	646-651	2010

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
197	Fujita M, Sugama S, Sekiyama K, Sekigawa S, Tsukui T, Nakai M, Waragai M, Takenouchi T, Takamatsu Y, Wei J, Rockenstein E, LaSpada AR, Masliah E, <u>Inoue S</u> , Hashimoto M	A $\beta$ -synuclein mutation linked to dementia produces neurodegeneration when expressed in mouse brain.	<i>Nat Commun</i>	1	110	2010
206	Poeck H, Bscheider M, Gross O, Finger K, Roth S, Rebsamen M, Hanneschlager N, Schlee M, Rothenfusser S, Barchet W, Kato H, Akira S, <u>Inoue S</u> , Endres S, Peschel C, Hartmann G, Hornung V, Ruland J	RIG-I is a dual activator of Card9 and inflammasome signaling for IL-1 $\beta$ production upon RNA virus recognition.	<i>Nat Immunol</i>	11	63-69	2010
214	Ikeda K, Fukushima T, Ogura H, Tsukui T, Mishina M, Muramatsu M, <u>Inoue S</u>	Estrogen regulates the expression of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit epsilon 4 ( <i>Grin2d</i> ), that is essential for the normal sexual behavior in female mice.	<i>FEBS Lett</i>	584	806-810	2010
219	Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Takita H, Kabasawa S, Kawasaki I, Ohkubo T, Kurihara S, Iizuka H, Miyashita Y, Katayama S, Awata T, Yoneya S, <u>Inoue S</u>	Phenotype and Genotype Characteristics of Age-related Macular Degeneration in a Japanese Population.	<i>Ophthalmol</i>	117	928-938	2010
230	Ueyama K, Ikeda K, Sato W, Nakasato N, Horie-Inoue K, Takeda S, <u>Inoue S</u>	Knock-down of Efp by DNA-modified small interfering RNA inhibits breast cancer cell proliferation and <i>in vivo</i> tumor growth.	<i>Cancer Gene Ther</i>	17	624-632	2010
239	Murata T, Takayama K, Katayama S, Urano T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Takahashi S, Kawazu C, Hasegawa A, Ouchi Y, Homma Y, Hayashizaki Y, <u>Inoue S</u>	miR-148a is an androgen-responsive microRNA that promotes LNCaP prostate cell growth by repressing its target CAND1 expression.	<i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i>	13	356-361	2010
245	Onodera Y, Miki Y, Suzuki T, Takagi K, Akahira JI, Sakyu T, Watanabe M, <u>Inoue S</u> , Ishida T, Ohuchi N, Sasano H	Runx2 in human breast carcinoma: its potential roles in cancer progression.	<i>Cancer Sci</i>	101	2670-2675	2010
251	Oyama M, Nagashima T, Suzuki T, Kozuka-Hata H, Yumoto N, Shiraishi Y, Ikeda K, Kuroki Y, Gotoh N, Ishida T, <u>Inoue S</u> , Kitano H, Okada-Hatakeyama M	Integrated Quantitative Analysis of the Phosphoproteome and Transcriptome in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer.	<i>J Biol Chem</i>	286	818-829	2011

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
263	Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Fujimura T, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, <u>Inoue S</u>	Estrogen-related receptor $\gamma$ modulates cell proliferation and estrogen signaling in breast cancer.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	123	1-7	2011
270	Tsuchihashi T, Mori K, Horie-Inoue K, Gehlbach PL, Kabasawa S, Takita H, Ueyama K, Okazaki Y, <u>Inoue S</u> , Awata T, Katayama S, Yoneya S	Association of the Gene Variants of Complement Factor H and High-Temperature Requirement A-1 Genotypes with Response of Age-related Macular Degeneration to Photodynamic Therapy.	<i>Ophthalmol</i>	118	93-100	2011
278	Takayama K, Tsutsumi S, Katayama S, Okayama T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Urano T, Kawazu C, Hasegawa A, Ikeo K, Gojyobori T, Ouchi Y, Hayashizaki Y, Aburatani H, <u>Inoue S</u>	Integration of cap analysis of gene expression and chromatin immunoprecipitation analysis on array reveals genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer cells.	<i>Oncogene</i>	30	619-630	2011
290	Urano T, Narusawa K, Sasaki N, Shiraki M, <u>Hosoi T</u> , Ouchi Y, Nakamura T, <u>Inoue S</u>	A single-nucleotide polymorphism in the hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) gene is associated with spinal osteophyte formation and disc degeneration in Japanese women.	<i>Eur Spine J</i>	20	572-577	2011
296	Nakajima Y, Osakabe A, Suzuki T, Kishimoto Y, Kuroda T, Fujimura T, Homma Y, Murayama A, <u>Inoue S</u> , Yanagisawa J	KLF5-ER $\beta$ pathway is responsible for the contradictory effects of estrogen on prostate tumor formation.	<i>Sci Signal</i>	4	ra22	2011
308	Kou I, Takahashi A, Urano T, Fukui N, Ito H, Ozaki K, Tanaka T, <u>Hosoi T</u> , Shiraki M, <u>Inoue S</u> , Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M, Mori S, Ikegawa S	Common Variants in a Novel Gene, FONG on Chromosome 2q33.1 Confer Risk of Osteoporosis in Japanese.	<i>PLoS ONE</i>	6	e19641	2011
316	Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Ouchi Y, Takahashi S, <u>Inoue S</u>	Oct1 regulates cell growth of LNCaP cells and is a prognostic factor for prostate cancer.	<i>Int J Cancer</i>	<i>in press</i>		
324	Ikeda K, Tsukui T, Horie-Inoue K, <u>Inoue S</u>	Conditional expression of constitutively active estrogen receptor $\alpha$ in osteoblasts increases bone mineral density in mice.	<i>FEBS Lett</i>	<i>in press</i>		

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
331	Asagiri M, Hirai T, Kunigami T, Kamano S, Gober HJ, Okamoto K, Nishikawa K, Latz E, Golenbock DT, Aoki K, Ohya K, Imai Y, Morishita Y, Miyazono K, <u>Kato S</u> , Saftig P, Takayanagi H	Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis.	<i>Science</i>	319	624-627	2008
335	Zhao Y, Lang G, Ito S, Bonnet J, Metzger E, Sawatsubashi S, Suzuki E, Le Guezennec X, Stunnenberg HG, Krasnov A, Georgieva SG, Schüle R, Takeyama K, <u>Kato S</u> , Tora L	A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing.	<i>Mol Cell</i>	29	92-101	2008
345	Matsumoto T, Shiina H, Kawano H, Sato T, <u>Kato S</u>	Androgen receptor functions in male and female physiology.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	109	236-241	2008
351	Okada M, Takezawa S, Mezaki Y, Yamaoka I, Takada I, Kitagawa H, <u>Kato S</u>	Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- $\alpha$ .	<i>EMBO Rep</i>	9	563-568	2008
357	Yokoyama A, Takezawa S, Schüle R, Kitagawa H, <u>Kato S</u>	Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1.	<i>Mol Cell Biol</i>	28	3995-4003	2008
366	Honzawa S, Yamamoto Y, Yamashita A, Sugiura T, Kurihara M, Arai MA, <u>Kato S</u> , Kittaka A	The 2 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl) group as an active motif in vitamin D3 analogues as agonists of the mutant vitamin D receptor (Arg274Leu).	<i>Bioorg Med Chem</i>	16	3002-3024	2008
389	Yanase T, Fan W, Kyoya K, Min L, Takayanagi R, <u>Kato S</u> , Nawata H	Androgens and metabolic syndrome: Lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol</i>	109	254-257	2008
393	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, <u>Kato S</u>	Activation of facultatively silenced Drosophila loci associates with increased acetylation of histone H2AvD.	<i>Genes Cells</i>	13	1279-1288	2008
403	Murata T, Suzuki E, Ito S, Sawatsubashi S, Zhao Y, Yamagata K, Tanabe M, Fujiyama S, Kimura S, Ueda T, Matsukawa H, Kouzmenko AP, Furutani T, Takeyama K, <u>Kato S</u>	RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in Drosophila.	<i>Biosci Biotechnol Biochem</i>	72	2255-2261	2008



IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
410	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, <u>Kato S</u>	Drosophila arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor.	<b>Biochem Biophys Res Commun</b>	371	889-893	2008
415	Akimoto C, Kitagawa H, Matsumoto T, <u>Kato S</u>	Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5.	<b>Genes Cells</b>	13	623-633	2008
426	Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, <u>Kato S</u>	Ligand-dependent interaction between estrogen receptor $\alpha$ and adenomatous polyposis coli.	<b>Genes Cells</b>	13	723-730	2008
434	Iriyama A, Fujiki R, Inoue Y, Takahashi H, Tamaki Y, Takezawa S, Takeyama K, Jang, WD, <u>Kato S</u> , Yanagi Y	A2E, a pigment of the lipofuscin of retinal pigment epithelial cells, is an endogenous ligand for retinoic acid receptor.	<b>J Biol Chem</b>	283	11947-11953	2008
441	Fujita H, Sugimoto K, Inatomi S, Maeda T, Osanai M, Uchiyama Y, Yamamoto Y, Wada T, Kojima T, Yokozaki H, Yamashita T, <u>Kato S</u> , Sawada N, Chiba H	Tight junction proteins claudin-2 and -12 are critical for vitamin D-dependent Ca <sup>2+</sup> absorption between enterocytes.	<b>Mol Biol Cell</b>	19	1912-1921	2008
451	Takaki H, Ichiyama K, Koga K, Chinen T, Takaesu G, Sugiyama Y, <u>Kato S</u> , 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.	<b>J Biol Chem</b>	283	14955-14962	2008
459	Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, <u>Kato S</u>	Truncation mutations abolish chromatin-associated activities of adenomatous polyposis coli.	<b>Oncogene</b>	27	4888-4899	2008
471	Fujiki R, Chikanishi T, Hashiba W, Ito H, Takada I, Roeder RG, Kitagawa H, <u>Kato S</u>	GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-acid-induced granulopoiesis.	<b>Nature</b>	459	455-459	2009
478	Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, Iwamoto T, <u>Kato S</u> , Miyazono K	Modulation of microRNA processing by p53.	<b>Nature</b>	460	529-534	2009
484	Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, <u>Kato S</u>	Regulation of bone metabolism by nuclear receptors.	<b>Mol Cell Endocrinol</b>	310	3-10	2009
492	Kouzu-Fujita M, Mezaki Y, Mtsumoto T, Yamaoka I, Sawatsubashi S, Yano T, Taketani Y, Kitagawa H, <u>Kato S</u>	Coactivation of estrogen receptor $\beta$ by a gonadotropin-induced cofactor GIOT.	<b>Mol Cell Biol</b>	29	83-92	2009

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
502	Suzuki E, Zhao Y, Ito S, Sawatsubashi S, Murata T, Furutani T, Shiode Y, Yamagata K, Tanabe M, Kimura S, Ueda T, Fujiyama S, Lim J, Matsukawa H, Kouzmenko AP, Aigaki T, Tabata T, Takeyama K, <u>Kato S</u>	Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	106	3818-3822	2009
507	Imai Y, Nakamura T, Matsumoto T, Takaoka K, <u>Kato S</u>	Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism.	<i>J Bone Miner Metab</i>	27	127-130	2009
511	Takada I, Kouzmenko AP, <u>Kato S</u>	Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies.	<i>Expert Opin Ther Targets</i>	13	593-603	2009
522	Oya H, Yokoyama A, Yamaoka I, Fujiki R, Yonezawa M, Youn MY, Takada I, <u>Kato S</u> , Kitagawa H	Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes.	<i>J Biol Chem</i>	284	32472-32482	2009
533	Zhao Y, Takeyama K, Sawatsubashi S, Ito S, Suzuki E, Yamagata K, Tanabe M, Kimura S, Fujiyama S, Ueda T, Murata T, Matsukawa H, Shiode Y, Kouzmenko AP, Li F, Tabata T, <u>Kato S</u>	Corepressive action of CBP on androgen receptor transactivation in pericentric heterochromatin in a Drosophila experimental model system.	<i>Mol Cell Biol</i>	29	1017-1034	2009
551	Kawajiri K, Kobayashi Y, Ohtake F, Ikuta T, Matsushima Y, Mimura J, Pettersson S, Pollenz RS, Sakaki T, Hirokawa T, Akiyama T, Kurosumi M, Poellinger L, <u>Kato S</u> , Fujii-Kuriyama Y	Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in ApcMin/+ mice with natural ligands.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	106	13481-13486	2009
557	Takada I, Kouzmenko AP, <u>Kato S</u>	Wnt and PPAR $\gamma$ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis.	<i>Nat Rev Rheumatol</i>	5	442-447	2009
563	Zhang Z, Hener P, Frossard N, <u>Kato S</u> , Metzger D, Li M, Chambon P	Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	106	1536-1541	2009

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
569	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, <u>Kato S</u>	DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression.	<i>Nature</i>	461	1007-1012	2009
575	Yamagata K, Fujiyama S, Ito S, Ueda T, Murata T, Naitou M, Takeyama K, Minami Y, O'Malley BW, <u>Kato S</u>	Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor.	<i>Mol Cell</i>	36	340-347	2009
583	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 DY, Matsuoka R, Takeuchi JK, Matsumoto T, <u>Kato S</u>	Distinct function of 2 chromatin remodeling complexes that share a common subunit, Williams syndrome transcription factor (WSTF).	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	106	9280-9285	2009
589	Iwasawa M, Miyazaki T, Nagase Y, Akiyama T, Kadono Y, Nakamura M, Oshima Y, Yasui T, Matsumoto T, Nakamura T, <u>Kato S</u> , Hennighausen L, Nakamura K, Tanaka S	The antiapoptotic protein Bcl-xL negatively regulates the bone-resorbing activity of osteoclasts in mice.	<i>J Clin Invest</i>	119	3149-3159	2009
600	Fujiyama-Nakamura S, Ito S, Sawatsubashi S, Yamauchi Y, Suzuki E, Tanabe M, Kimura S, Murata T, Isobe T, Takeyama K, <u>Kato S</u>	BTB protein, dKLHL18/CG3571, serves as an adaptor subunit for a dCul3 ubiquitin ligase complex.	<i>Genes Cells</i>	14	965-973	2009
609	Miyagawa S, Satoh Y, Haraguchi R, Suzuki K, Iguchi T, Taketo MM, Nakagata N, Matsumoto T, Takeyama K, <u>Kato S</u> , Yamada G	Genetic interactions of the androgen and Wnt/b-catenin pathways for the masculinization of external genitalia.	<i>Mol Endocrinol</i>	23	871-880	2009
619	Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, <u>Kato S</u>	AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions.	<i>Biochem Pharmacol</i>	77	474-484	2009
630	Shiizaki K, Hatamura I, Imazeki I, Moriguchi Y, Sakaguchi T, Saji F, Nakazawa E, <u>Kato S</u> , 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.	<i>Bone</i>	45	964-971	2009

IV-	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
639	Ishizawa M, Iwasaki KI, <u>Kato S</u> , Makishima M	Hypergravity modulates vitamin D receptor target gene mRNA expression in mice.	<i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i>	297	E728-734	2009
646	Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Sato T, Yagi S, Iwase T, Sumitomo Y, Ise T, Ishikawa K, Azuma H, Akaike M, <u>Kato S</u> , Matsumoto T	Androgen- androgen receptor system protects against angiotensin II-induced vascular remodeling.	<i>Endocrinology</i>	150	2857-2864	2009
654	Suzuki K, Yamaguchi Y, Villacorte M, Mihara K, Akiyama M, Shimizu H, Taketo MM, Nakagata N, Tsukiyama T, Yamaguchi TP, Birchmeier W, <u>Kato S</u> , Yamada G	Embryonic hair follicle fate change by augmented b-catenin through Shh and Bmp signaling.	<i>Development</i>	136	367-372	2009
660	Honzawa S, Takahashi N, Yamashita A, Sugiura T, Kurihara M, Arai MA, <u>Kato S</u> , 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.	<i>Tetrahedron</i>	65	7135-7145	2009
671	Tsuji M, Yamamoto H, Sato T, Mizuha Y, Kawai Y, Taketani Y, <u>Kato S</u> , Terao J, Inakuma T, Takeda E	Dietary quercetin inhibits bone loss without effect on the uterus in ovariectomized mice.	<i>J Bone Miner Metab</i>	27	673-681	2009
680	Matsuyama R, Takada I, Yokoyama A, Fujiyama-Nakamura S, Tsuji N, Kitagawa H, Fujiki R, Kim M, Kouzu-Fujita M, Yano T, <u>Kato S</u>	Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor $\alpha$ through histone deacetylase 1.	<i>J Biol Chem</i>	285	18166-18176	2010
691	Ochiai E, Kitagawa H, Takada I, Fujiyama S, Sawatsubashi S, Kim MS, Mezaki Y, Tsushima Y, Takagi K, Azuma Y, Takeyama K, Yamaoka K, <u>Kato S</u> , Kamimura T	CDP/cut is an osteoblastic coactivator of the vitamin D receptor (VDR).	<i>J Bone Miner Res</i>	25	1157-1166	2010
701	Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, <u>Kato S</u>	Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor- $\alpha$ .	<i>Mol Endocrinol</i>	24	877-885	2010
710	Chambon C, Duteil D, Vignaud A, Ferry A, Messaddeq N, Malivindi R, <u>Kato S</u> , Chambon P, Metzger D	Myocytic androgen receptor controls the strength but not the mass of limb muscles.	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	107	14327-14332	2010
716	Yokoyama A, Okuno Y, Chikanishi T, Hashiba W, Sekine H, Fujiki R, <u>Kato S</u>	KIAA1718 is a histone demethylase that erases repressive histone methyl marks.	<i>Genes Cells</i>	15	867-873	2010