

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業  
(英語) Project for whole implementation to support and Ensure the female life.

研究開発課題名： (日本語) エストロゲン低下にともなう骨粗鬆症の病態解明と予防、治療に関する研究  
(英語) Research on etiology, prevention, and treatment for osteoporosis associated with decrease of endogenous estrogen.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 整形外科  
所属 役職 氏名： 教授 田中栄  
(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Professor, Sakae Tanaka

分担研究 1)

開発課題名： (日本語) 住民コホート追跡による女性のライフステージごとのエストロゲン値と骨粗鬆症との関連およびその危険因子、予測マーカーに関する研究  
(英語) Study of risk factors and preventive factors for osteoporosis, such as, serum levels of estrogen in female life stages.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 整形外科 教授 田中栄  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Professor, Sakae Tanaka

研究開発協力者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター ロコモ予防学講座  
特任教授 吉村典子  
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo Hospital, 22<sup>nd</sup> century medical and research center, Department of preventive medicine for locomotive organ disorders, Professor, Noriko Yoshimura

分担研究 2)

開発課題名：(日本語) 子宮内膜症女性に対する治療介入による骨量維持の可否に関する研究  
(英語) An analysis of bone mineral density in women with ovarian endometriosis.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学附属病院 女性外科 教授 大須賀 穰  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology,  
Professor, Yutaka Osuga

研究開発協力者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学附属病院 女性外科 准教授 平池 修  
所属 役職 氏名：(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology,  
Associate Professor, Osamu Hiraike

分担研究 3)

開発課題名：(日本語) 骨粗鬆症モデル動物を用いたエストロゲン作用を持つ生薬の実用化に関する研究  
(英語) Research of herbal medicine toward prevention of postmenopausal osteoporosis.

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 老年病科 准教授 小川 純人  
所属 役職 氏名：(英語) Department of Geriatric Medicine, Associate Professor, Sumito Ogawa

分担研究 4)

開発課題名：(日本語) 閉経後骨粗鬆症発症機構への酸化ストレスの関与と食習慣による予防に関する  
研究  
(英語) The relationship between oxidative stress and food intake in women with postmenopausal  
osteoporosis.

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学 女性健康医学講座 教授 寺内公一  
所属 役職 氏名：(英語) Tokyo Medical and Dental University, Department of Women's Health, Professor,  
Masakazu Terauchi

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 研究開発代表者による報告

（和文） エストロゲン低下にともなう骨粗鬆症の病態解明と予防、治療に関する研究

加齢に伴う生殖内分泌器官の機能低下により性ホルモン動態に大きな変化が生じる。女性では、閉経後のエストロゲン分泌低下は骨粗鬆症の原因となり、要介護の理由となる骨折を引き起こす。女性における骨粗鬆症の発症数は男性の約3倍多く、大腿骨近位部骨折は約4倍多い（J Bone Miner Metab 27:620,2009; 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015年版）。従って女性の骨粗鬆症や骨折、それによる要介護への移行を予防するためには、内因性エストロゲン値からみた女性のライフステージ（有経期、閉経周辺期、閉経後、老年期）ごとの治療・予防対策が必要であるが、このような対策は皆無に近い。

本研究では、実臨床で骨粗鬆症と骨折の治療にあたる整形外科研究者（田中）、女性のライフステージに応じて骨粗鬆症に対処する産婦人科研究者（大須賀、寺内）、骨折のリスクが増す高齢期骨粗鬆症を対象とする老年医学研究者（小川）がチームを組み、動物実験と臨床研究の両面から、エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態、診断・治療、予防に関するエビデンス構築のための臨床研究、コホート研究を実施する。これら背景の異なる研究者がチームを組むことにより、多彩な研究デザインや対象者の研究計画を立てることが可能となった。

基礎研究としての動物実験（小川）、臨床研究では前向きコホート研究（田中、寺内）、介入研究（大須賀）が予定され、コホート研究においても、対象者が婦人科受診患者（寺内）、一般住民（田中）と異なる設定である。これらの多面的なアプローチにより、本研究期間内での骨粗鬆症の病態、診断・治療のエビデンスを構築し、女性のライフステージに応じた骨粗鬆症予防プログラムを開発することを最終目標とする。

平成28年度は、研究テーマごとに目標を達成できるように研究を進めた。

住民コホート研究においては、漁村地域における10年目の住民コホート追跡調査を実施し、参加者の血清から内因性ホルモンを測定することを目標としていたが、コホート追跡調査は予定通り終了し、内因性ホルモンの測定も予定通り進行している。すでにベースライン調査参加者の内因性ホルモン値の測定は終了し、血清ホルモンを測定し得た1,060人の女性の血清E2、Free testosterone、DHEA-Sの年齢別分布を明らかにした。

子宮内膜症女性に対する治療介入研究においては、患者の登録を実施し、登録者における骨量減少症、骨粗鬆症の発生率など疫学的指標確立を継続すると同時に、治療介入研究参加者のリクルートおよび治療方法の振り分けを実施することを目標としていたが、平成28年度末の段階で患者のリクルートが46人となり、新規登録に関してはほぼ終了した。さらに、本年度は、平成27年度までに登録した180人を対象として、卵巣機能の代表的なマーカーである脳下垂体ホルモンFSH、女性ホルモンE2を測定し、DXA法で測定された腰椎L2-4のBMDおよびYAM値との関連を明らかにした。さらに、性腺機能として抗ミューラー管ホルモン、DHEA-S、骨代謝マーカーとしては、骨形成マーカーPINP、骨型アルカリフォスファターゼ、破骨マーカーTRACP-5bを測定し、骨密度および年齢との関連を明らかにした。

骨粗鬆症モデル動物を用いたエストロゲン作用を持つ生薬実用化に関する研究では、性ホルモン作用を有する生薬成分の同定、ならびに同作用特性の解明を進めることを目標としていたが、骨芽細胞・血管平滑筋細胞系の培養細胞やアッセイ系を用いて細胞・分子レベルで網羅的な検討を行った結果、現時

点までにエストロゲン作用やテストステロン作用をはじめとする性ホルモン様作用を有する生薬成分候補について複数同定することが出来た。

閉経後骨粗鬆症発症機構への酸化ストレスの関与と食習慣による予防に関する研究においては、本研究参加者（閉経後女性）のリクルートを実施し、食生活習慣調査および血液中酸化ストレスマーカーの測定によるストレス状態を評価することを目標としていたが、研究計画が学内倫理委員会に受理されたことを受け、平成 28 年度末より閉経後女性のリクルートを開始した。

(英文)

”Research on etiology, prevention and treatment for osteoporosis associated with decrease of endogenous estrogen”  
Age-dependent dysfunction of the reproduction/endocrine system greatly abrogates the dynamics of sex hormones. Particularly in women, postmenopausal estrogen deficiency increases the risk of osteoporosis and fragility fractures, which may lead to the bedridden condition requiring nursing care. Incidence of osteoporosis and fragility fracture is about 3 times and 4 times more in women than in men, respectively, and therefore, the prevention and the treatment of osteoporosis and fragility fractures in women require the strategy which adapts to the life stage of women. Members of our study group, consisting of orthopaedic surgeons (Tanaka group), geriatricians (Ogawa group) and gynecologists (Osuga and Terauchi groups), try to address these issues using animal experiments and clinical studies.

In this fiscal year (2016), we conducted several basic and clinical studies to achieve the goal of each group. Tanaka group analyzed the serum concentration of endogenous hormones such as E2, free testosterone and DHEA-S in the participants of a population-based cohort study (ROAD). They finished the measurement in samples from baseline survey, and already analyzed the level of serum E2, free testosterone and DHEA-S levels in participants from coastal areas.

In the intervention study in endometriosis patients by Osuga group, they registered 46 new patients this fiscal year and almost closed new enrollment. They measured serum FSH and E2 levels as well as lumbar BMD (L2-4) in 180 participants, and analyzed their relationship. They also analyzed the relationship between BMD & age with AMH, DHEA-S and bone turnover markers such as PINP, BAP and TRACP-5b. Ogawa group tried to identify components in herbal medicine which mimic sex steroid hormones and analyzed their mechanisms of action using osteoporosis model animals. They identified several candidate ingredients with sex steroid hormone function by in vitro analysis using osteoblasts and endothelial cells.

To clarify the role of oxidative stress in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and the possibility of its prevention by dietary habits, Terauchi group started the recruitment of patients from the end of 2016 after approval of Ethics Committee of Tokyo Medical and Dental University.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 48 件）

(研究開発担当者：田中栄、研究開発協力者：吉村典子)

1. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 24:117-123, 2016
2. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minimide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Metabolic syndrome components are associated with intervertebral disc degeneration: the Wakayama Spine Study. *PLoS One*, 11(2): e0147565, 2016
3. Iwahashi H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M: The Association between the Cross-Sectional Area of the Dural Sac and Low Back Pain in a Large Population: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 11(8): e0160002, 2016
4. Kodama R, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Morizaki Y, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength: The third survey of the ROAD Study. *Mod Rheumatol* 26: 767-773, 2016
5. Teraguchi M, Samartzis D, Hashizume H, Yamada H, Muraki S, Oka H, Cheung JPY, Kagotani R, Iwahashi H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Cheung KMC, Yoshimura N, Yoshida M: Classification of high intensity zones of the lumbar spine and their association with other spinal MRI phenotypes: the Wakayama Spine Study. *PLoS One* *PLoS One* 11(9): e0160111, 2016
6. Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, Tanaka S: Epidemiology of the locomotive syndrome: The Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study 2005-2015. *Mod Rheumatol* 27(1): 1-7, 2017
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia, or vice-versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 28(1):189-199, 2017
8. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Association of lumbar spondylolisthesis with back pain and symptomatic lumbar spinal stenosis in the general population: the Wakayama Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976)*, in press
9. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nagata K, Ishimoto Y, Kagotani R, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T, Nakamura K, Muraki S, Yoshida M: Progression, incidence

and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population- based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage*, in press

10. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani S, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Serum levels of inflammatory indices, matrix metalloproteinase-3, and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: The ROAD study. *J Bone Miner Metabol*, in press
11. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Ishimoto Y, Muraki S, Yamada H, Oka H, Kawaguchi H, Akune T, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M: The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study. *Eur Spine Journal*, in press

(研究開発分担者：大須賀穰、研究開発協力者：平池修)

1. Sato M, Kawana K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Adachi K, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T: Clinical significance of Gremlin 1 in cervical cancer and its effects on cancer stem cell maintenance. *Oncol Rep* 35: 391-397, 2016
2. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Kojima S, Yamashita A, Tomio K, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T: Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol* 48: 829-835, 2016
3. Sato M, Harada M, Oishi H, Wada-Hiraike O, Hirata T, Nagasaka K, Koga K, Fujii T, Osuga Y: Vaginal Stenosis After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Low Genit Tract Dis* 20: e11-e13, 2016
4. Taguchi A, Koga K, Kawana K, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Yoshida M, Urata Y, Izumi G, Tkamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. *Am J Reprod Immunol* 75: 486-492, 2016
5. Akino N, Wada-Hiraike O, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: Vaginal cancer possibly caused by pessary and immunocompromised condition: Multiple risk factors may influence vaginal cancer development. *J Obstet Gynaecol Res* 42: 748-751, 2016
6. Nishida H, Matsumoto Y, Kawana K, Christie RJ, Naito M, Kim BS, Toh K, Min HS, Yi Y, Matsumoto Y, Kim HJ, Miyata K, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Inoue T, Nakamura H, Fujimoto A, Sato M, Yoshida M, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Nishiyama N, Kataoka K, Osuga Y, Fujii T: Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes. *J Control Release* 231: 29-37, 2016
7. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2371-2379, 2016
8. Chuwa AH, Sone K, Oda K, Ikeda Y, Fukuda T, Wada-Hiraike O, Inaba K, Makii C, Takeuchi M, Oki S, Miyasaka A, Kashiyama T, Arimoto T, Kuramoto H, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T: Significance of

- survivin as a prognostic factor and a therapeutic target in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 141: 564-569, 2016
9. Oda K, Ikeda Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Inaba K, Fukuda T, Asada K, Sone K, Wada-Hiraike O, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: Characterization of TP53 and PI3K signaling pathways as molecular targets in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res* 42: 757-762, 2016
  10. Inaba K, Oda K, Aoki K, Sone K, Ikeda Y, Miyasaka A, Kashiyama T, Fukuda T, Makii C, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T: Synergistic antitumor effects of combination PI3K/mTOR and MEK inhibition (SAR245409 and pimasertib) in mucinous ovarian carcinoma cells by fluorescence resonance energy transfer imaging. *Oncotarget* 7(20): 29577-29591, 2016
  11. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle. *Oncotarget* 7: 33297-33305, 2016
  12. Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, Ogishima J, Yoshida M, Inoue T, Nishida H, Tomio K, Yamashita A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. *Oncotarget* 7(32): 51854-51864, 2016
  13. Takamura M, Koga K, Izumi G, Urata Y, Nagai M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am J Reprod Immunol* 76: 193-198, 2016
  14. Yoshida M, Taguchi A, Kawana K, Adachi K, Kawata A, Ogishima J, Nakamura H, Fujimoto A, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Arimoto T, Koga K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Kiyono T, Osuga Y, Fujii T: Modification of the Tumor Microenvironment in KRAS or c-MYC-Induced Ovarian Cancer-Associated Peritonitis. *PLoS One* 11: e0160330, 2016
  15. Inoue T, Adachi K, Kawana K, Taguchi A, Nagamatsu T, Fujimoto A, Tomio K, Yamashita A, Eguchi S, Nishida H, Nakamura H, Sato M, Yoshida M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T: Cancer-associated fibroblast suppresses killing activity of natural killer cells through downregulation of poliovirus receptor (PVR/CD155), a ligand of activating NK receptor. *Int J Oncol* 49: 12971-304, 2016
  16. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y: Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril* 106(6): 1432-1437.e2, 2016
  17. Fukuda T, Oda K, Wada-Hiraike O, Sone K, Inaba K, Ikeda Y, Makii C, Miyasaka A, Kashiyama T, Tanikawa M, Arimoto T, Yano T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T: Autophagy inhibition augments resveratrol-induced apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Oncol* 12(4): 2560-2566, 2016
  18. Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Eguchi S, Mori-Uchino M, Yamashita A, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: STAT3 activity regulates sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in cervical cancer cells. *Int J Oncol* 49(5): 2155-2162, 2016

19. Makii C, Oda K, Ikeda Y, Sone K, Hasegawa K, Uehara Y, Nishijima A, Asada K, Koso T, Fukuda T, Inaba K, Oki S, Machino H, Kojima M, Kashiyama T, Mori-Uchino M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T: MDM2 is a potential therapeutic target and prognostic factor for ovarian clear cell carcinomas with wild type TP53. *Oncotarget* 7(46): 75328-75338, 2016
20. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y: Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 14(1): 73, 2016
21. Nakamura H, Nagasaka K, Kawana K, Taguchi A, Uehara Y, Yoshida M, Sato M, Nishida H, Fujimoto A, Inoue T, Adachi K, Nagamatsu T, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T: Expression of Par3 polarity protein correlates with poor prognosis in ovarian cancer. *BMC Cancer* 16(1): 897, 2016
22. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y: Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 207: 157-161, 2016
23. Takahashi N, Yoshino O, Hiraike O, Maeda E, Nakamura M, Hori M, Harada M, Koga K, Saito S, Fujii T, Osuga Y: The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI. *Springerplus* 5(1): 1907, 2016
24. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y: Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. *Fertil Steril* 107(1): 167-173.e2, 2017
25. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Azhary JM, Yoshino O, Izumi G, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. *Endocrinology* 158(1): 84-97, 2017
26. Makabe T, Koga K, Miyashita M, Takeuchi A, Sue F, Taguchi A, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. *J Reprod Immunol* 119: 44-48, 2017
27. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Taguchi A, Fujikawa T, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: Low uptake of fluorodeoxyglucose in positron emission tomography/computed tomography in ovarian clear cell carcinoma may reflect glutaminolysis of its cancer stem cell-like properties. *Oncol Rep* 37(3): 1883-1888, 2017
28. Machino H, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: A case of a surviving co-twin diagnosed with porencephaly and renal hypoplasia after a single intrauterine fetal death at 21 weeks of gestation in a monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Oxf Med Case Reports* 2017(1):omw096, 2017
29. Saito A, Hirata T, Koga K, Takamura M, Fukuda S, Neriishi K, Pastorfide G, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y: Preoperative assessment of factors associated with difficulty in performing total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res* 43(2): 320-329, 2017
30. Hirano M, Wada-Hiraike O, Fu H, Akino N, Isono W, Sakurabashi A, Fukuda T, Morita Y, Tanikawa M, Miyamoto Y, Nishi Y, Yanase T, Harada M, Oishi H, Yano T, Koga K, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga



Y: The Emerging Role of FOXL2 in Regulating the Transcriptional Activation Function of Estrogen Receptor  $\beta$ : An Insight Into Ovarian Folliculogenesis. *Reprod Sci*, in press

31. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, Nishii O, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T: Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*, in press

(研究開発分担者：小川純人)

1. Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, Ogawa S, Akishita M: Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor  $\alpha$ -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation. *Biochem Biophys Res Commun* 480: 429-435, 2016
2. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M: Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. *Inflammation and Regeneration* 36: 17, 2016

(研究開発分担者：寺内公一)

1. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T: Depressive symptoms are associated with oxidative stress in middle-aged women: a cross-sectional study. *BioPsychoSocial Medicine* 2016, 10:12
2. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T: Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women. *Climacteric* 19(4): 369-374, 2016
3. Hirose A, Terauchi M, Hirano M, Akiyoshi M, Owa Y, o Kato K, Kubota T: Higher intake of cryptoxanthin is related to low body mass index and body fat in Japanese middle-aged women. *Maturitas* 96(2): 89-94, 2017
4. Terauchi M, Hirose A, Akiyoshi M, Kato K, Miyasaka N: Feelings of unattractiveness in peri- and postmenopausal women are associated with depressed mood, poor memory and unsatisfactory sexual relationships. *Climacteric*, in press

## (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(研究開発担当者：田中栄、研究開発協力者：吉村典子)

1. Yoshimura N, Muraki S, Tanaka S: Osteoporosis could predict the occurrence of sarcopenia in the near future: A 4-year follow-up of the ROAD study. 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. Nagoya, 2016.11.4, シンポジウム、国内
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi, Nakamura K, Akune T: Osteoporosis, not osteoarthritis, could predict the occurrence of sarcopenia in the near future: A 4-year follow-up of the ROAD study. the European League Against Rheumatism (EULAR)2016, London, United Kingdom, 2016.6.8-11, ポスター、国外

3. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Threshold of joint space width for knee pain: The ROAD study. The European League Against Rheumatism (EULAR)2016, London, United Kingdom, 2016.6.8-11, ポスター、国外

(研究開発分担者：大須賀穰、研究開発協力者：平池修)

4. Osuga Y: Immunologic aspects of endometriosis: IL-17A derived from Th17 cells and neutrophils promotes endometriosis. The 5th Annual Congress of the Korean Society of Endometriosis, 2016 July, Seoul、国外
5. Osuga Y: Impact of uterine myoma on uterine peristalsis. The 25th annual congress of European Society of Gynecologic Endoscopy, 2016 October, Brussels、国外
6. Osuga Y: Laparoscopic excision of endometrioma and its consequences. The 25th annual congress of European Society of Gynecologic Endoscopy, 2016 October, Brussels、国外
7. Osuga Y: Future of the treatment of uterine defect. 22st Annual International Meeting of the Egyptian Fertility Sterility Society (EFSS), 2016 December, Cairo、国外
8. Osuga Y: The effect of dietary ingredients on endometriosis. 22st Annual International Meeting of the Egyptian Fertility Sterility Society (EFSS), 2016 December, Cairo、国外
9. Osuga Y: The impact of dietary supplements on endometriosis. Taiwan Endometriosis Society 2016 Annual Meeting, 2016 December, Taipei、国外
10. Osuga Y: Current problems in infertile women associated with endometriosis. 7th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction, 2017 March, Kuala Lumpur、国外
11. 平池修：日本産科婦人科内視鏡学会の取り組む安全性担保～技術認定制度・施設認定制度・第三者評価委員会～：第56回日本産科婦人科内視鏡学会 学術講演会シンポジウム1 S1-3 「婦人科内視鏡手術における安全担保」、2016.9.2、国内、口頭
12. 平池修：卵巣における抗老化因子の役割：第26回臨床内分泌代謝Update 3～性腺～、2016.11.18、国内、口頭

(研究開発分担者：小川純人)

13. 小川純人：骨リモデリングのアンチエイジング・サイエンス"なぜ骨は弱くなるのか?" 加齢が主因か?：第16回日本抗加齢医学会総会、2016.6.11、国内、口頭
14. 小川純人：内分泌・代謝疾患と骨 男性性腺機能低下症：第34回日本骨代謝学会学術集会、2016.7.22、国内、口頭
15. 小川純人：サルコペニアと骨粗鬆症：第18回日本骨粗鬆症学会、2016.10.7、国内、口頭

(研究開発分担者：寺内公一)

16. Terauchi M, Hirose A, Akiyoshi M, Kubota T: Palpitation in middle-aged women is associated with anxiety. 18th International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology Congress, Malaga, Spain, May 2016, 国外、口頭

17. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T: Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and feeling of fatigue in middle-aged women. 18th International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology Congress , Malaga, Spain , May 2016, 国外、口頭
18. Terauchi M, Hirose A, Akiyoshi M, Iizuka M, Miyasaka N, Kubota T: Palpitation in middle-aged women is associated with anxiety. 15th World Congress on the Menopause, Prague, Czech Republic, Sep 2016, 国外、ポスター

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(研究開発分担者：大須賀穰、研究開発協力者：平池修)

1. 大須賀穰：日本産科婦人科学会より：女性の健康のための社会連携シンポジウム～みんなで考えよう、いま女性の健康と幸福にとって大切なものは何ですか？～、2016.11.12、国内
2. 平池修：不妊症診療におけるエストロゲンの基礎知識とその応用：愛知県不妊不育セミナー公開講座、2017.2.18、国内
3. 平池修：働く女性の月経マネジメント～生理中の不調・生理痛（月経困難症）について～：女性健康週間 2017 丸の内キャリア塾 女性の健康週間に学ぶ健康マネジメント～私らしく輝くために、2017.3.1、国内
4. 平池修：女性ホルモン・エストロゲンと女性の健康包括的支援：女性の健康週間・市民公開講座—いくつになっても私らしく—産婦人科へ行こう 2017、2017.3.12、国内

(研究開発分担者：寺内公一)

5. 寺内公一：女性の健康寿命延伸のための骨粗鬆症診療：Well Aging セミナー in 仙台、仙台、2016.5、国内
6. 寺内公一：健康寿命延伸と患者満足度向上を目指す女性医療～骨粗鬆症と過活動膀胱(OAB)のプライマリケア～：第3回山形 Well-Aging フォーラム、山形、2016.5、国内
7. 寺内公一：若年女性における骨量減少、骨粗鬆症、骨代謝異常について：第26回産婦人科骨粗鬆症研究会、東京、2016.11、国内