

200400718B

厚生労働科学研究補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの先端的治療に関する研究

総合研究報告書

主任研究者 西岡久寿樹

平成17年3月

目 次

I. 総合研究報告書

西岡久寿樹

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

II. 平成14年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12

III. 平成15年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・48

IV. 平成16年度研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・107

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総合研究報告書

関節リウマチの先端的治療に関する研究

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長
研究協力者 本田 哲三 東京都リハビリテーション病院 副院長
山田 哲夫 独立行政法人国立病院機構相模原病院泌尿器科

研究要旨

人口の高年齢化と共に今後日本でも増加の一途を辿ると考えられる、関節リウマチを代表とする骨・関節疾患の病因・病態、特に症状の進展プロセスの解明とその制御（治療）の解明は、疾病の長期化、Q.O.L.に与える著しい損失を考えると緊急の課題である。特にこれらの疾患は、国民医療費が年々著しい増加を辿っている現状で、直接医療費のみならず、ケア等の間接的な医療費に与える影響は大きい。

3年間の研究プロジェクトをまとめると

1. 関節リウマチを軸とした運動器疾患の病因・病態に関与するゲノム、ペプチドタンパクを網羅的に解析する方法を確立し、その全容の一部が解明され、これらの成果は直ちに産学連携のもとに、創薬研究へ移行させる基盤的研究とした。その代表的なものが、シノビオリンやアポトーシス誘導剤、低分子化合物によるTNF α 阻害剤である。
2. 一方、新規抗リウマチ剤の安全性の評価と適正使用のために、疾病負担を客観的に評価し、開発コスト、保険医療費等と、Q.O.L.の向上に対して費用対効果の解析に研究を重ねてきた。国際的に用いられている抗リウマチ剤を対象に行った成果では、著名な疾病負担抑制効果が認められた。
3. 生物学的製剤については、より高い完全性を追加すると共にその製造過程における感染性プリオン混入の可能性が100%否定できにくいことを注意事項として提言した。
4. 本研究班の分科会として昨年スタートした、激しい疼痛を主症状とする原因不明の難治性疾患である線維筋痛症の病因・病態を通じてリウマチ性疾患共通の分子機構の解明を行った。

分担研究者

（平成14年度）

岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター	妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	千葉 一裕	慶応義塾大学医学部 整形外科
高柳 広	東京大学大学院医学系研究科免疫学	中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学	開 裕司	京都大学再生医科学研究所
戸山 芳昭	慶応義塾大学医学部整形外科学教室	半田 宏	東京工業大学フロンティア創造共同研究センター
中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター	吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室
開 裕司	京都大学再生医科学研究所		

（平成15年度）

岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター	青葉 安里	聖マリアンナ医科大学神経精神科学
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科	井上 一彦	東京女子医科大学附属第二病院
高柳 広	東京大学大学院医学系研究科免疫学	浦野 房三	長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター
		尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

（平成15年度 線維筋痛症の実態調査に基づいた疾患概念の確立に関する分科会）

西海 正彦	独立行政法人国立病院機構東京医療センター
松本美富士	山梨県立看護大学短期大学部人間・健康科学
宮崎 東洋	順天堂大学医学部ペインクリニック
村上 正人	日本大学医学部 内科学教室
行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会行岡病院

(平成16年度)

岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
高柳 広	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学
妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学
千葉 一裕	慶応義塾大学医学部 整形外科
中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学
青葉 安里	聖マリアンナ医科大学神経精神科学
新井 平伊	順天堂大学医学部精神医学
植田 弘師	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科薬学系分子薬理学分野
浦野 房三	長野県厚生連篠ノ井病院リウマチ膠原病センター
福田 国彦	東京慈恵会医科大学放射線医学
松本美富士	山梨県立看護大学短期大学部人間・健康科学
宮崎 東洋	順天堂大学医学部ペインクリニック
村上 正人	日本大学医学部 内科学教室
行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会行岡病院

A. 研究目的

人口の高年齢化と共に、医療経済や日常生活機能に直接的に重大な影響を及ぼすと考えられる関節リウマチ等骨・関節疾患は、今後増加の一途にあると考えられる。最近の米国における推計では、広義のリウマチ性疾患患者数は2020年までに4000万に上るといわれている(“Time” Dec. 9, 2002)。我々の研究班の調査でも、本邦における同疾患の推定患者数は、現時点で1200万、2020年までには米国並みの推移を辿り、2000万に上ると推定される。

我々の研究班では、こういったリウマチ性疾患を克服するために、第一にその病変の主座である

関節機能の障害に関連したゲノム医学及びプロテオーム分子レベルでの網羅的解析に基づく病因解明、特に症状進展のプロセスの解明とその制御、及び医療経済的な面からその疾病負担による治療薬の研究開発とその適応によって得られる効果、すなわち費用対効果の2点に重点をおいて研究を重ねてきた。

この3年間では、

1. 運動器を構築する滑膜・破骨・軟骨細胞分化、脱分化の分子及び遺伝子群の解明。発生工学的手法による関節リウマチの治療薬の開発。
 2. 滑膜、軟骨及び骨破壊の遺伝子分子機構を網羅的に解析するプロテオーム並びにゲノム研究グループによる変性軟骨の修復について動物モデルを用いて解明を行った。
 3. リウマチ性疾患による骨・関節破壊の障害を生活機能障害の視点より位置づけ、高いQ.O.L.の獲得を目指した治療戦略の作成。特に滑膜細胞アポトーシス誘導剤の開発。
 4. 生物学的製剤以外の低分子化合物(TNF α 阻害剤)開発のための基礎的研究を行った。
 5. リウマチ性疾患の生活機能障害の実態を把握し、その疾病負担を評価する計量化モデルの作成。
 6. 線維筋痛症の痛みの分子機構の解明。
- 以上の6重点課題を提起した。その制圧によって得られる成果を、いわゆる費用対効果の面から詳細な解析を加えることを目的とした。

B. 研究方法

1) 滑膜細胞の分子制御

1. 現在、臨床開発ステージに入っている画期的薬剤であるアポトーシス誘導剤であるAPO-1 IgM抗体の非臨床試験の一部で、明らかにされているドミノ式アポトーシス誘導作用の機序の解明。
2. シノビオリンの滑膜細胞脱分化作用と創薬シーズ研究。
3. 軟骨細胞に関わる分子を標的とした探索研究。
4. プロテオーム・ペプチドームによる滑膜細胞制御分子の探索。

2) 骨・軟骨破壊制御進展による研究

1. 増殖因子であるEGFP等による軟骨修復機構の検討。
2. 骨・軟骨形成におけるSmadシグナルの解明、MMP-3のノックアウトマウスモデルを用いて軟骨細胞の制御に関与する分子群をプロテオーム・ペプチドームの手法を用いて解析した。
3. 効率的な生物学的製剤を中心とする抗リウマチ剤の臨床応用に対するクリニカルパスの作成。
4. 疾病負担と医療費の費用対効果のバランスに関するマクロ経済予測モデルを用いた適正な医療費の検討。

5. 激しい慢性疼痛を主症状とする原因不明の線維筋痛症の病態の解析を通して、リウマチ性疾患に共通する慢性疼痛の改善によるQ.O.L.抑制の改善と評価の探索。

3) 倫理面への配慮

研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性への配慮。

検体の採取(採血など)に伴う肉体的苦痛、遺伝子解析への不安などの心理的問題、プライバシーの侵害が考えられる場合、適切な処置を行う。

また遺伝子を解析することにより、後になって被験者が不安になり、相談したいことができた場合は、まず主治医もしくはインフォームドコンセント担当者などに申し出てもらい、相談を受ける。更に必要があれば研究に直接関与しない第三者として遺伝カウンセリングの担当者を紹介し、カウンセリングを行う。プライバシーの侵害に対しては、前述した方法で個人情報保護することによって対処した。

以上の点を配慮し、原則として各機関の生命倫理委員会等で検討し進めた。

C. 研究結果

1) 滑膜細胞等増殖抑制・骨・軟骨破壊研究

昨年度からの課題であった、関節リウマチにおける関節構成細胞、特に破骨細胞に重点を置き、ホメオスターシス破綻を解明するための分子戦略に基づき、

① そのホメオスターシス破綻の一因として、核内統合装置機能亢進症、核内アセチル化の亢進を明らかにした。

② ユビキチンリガーゼの活性化によるタンパク質の処理機能の障害を解明している途上、シノビオリン分子の発見とその抗リウマチ剤の基礎的研究が進展し、その基礎的研究を本研究プロジェクトの一部で行った。その結果、シノビオリン分子が新規リウマチ剤の標的分子となり得ることが、本研究班の研究プロジェクトでも明らかにされた。

③ APO-1 IgM 抗体の滑膜細胞ドミノ式 apoptosis 誘導作用が明らかにされた。

④ 骨・軟骨破壊予防及び、進展防止に関する研究では MMP-13 ノックアウトマウスの解析から MMP-13 が骨・軟骨破壊の足場を作り、軟骨組織の破壊を誘導することが明らかにされた。

⑤ Smad シグナル障害により軟骨細胞肥大化の抑制、破骨細胞の分化過程において RANKL の共刺激分子の同定を行い、軟骨破壊の強力な治療標的であることを明らかにした。

⑥ 昨年からの継続研究では、破骨細胞アポトーシスにおける Rho ファミリーの役割が明らかにされ、数多くの種々の分子が滑膜増殖、軟骨細胞異化作用、破骨細胞の活性化を通して明確にされた。そのなかで逐時、臨床応用に向けて解析が進んでいる。

2) 新規抗リウマチ剤を含む、適正使用に関する研究

では、

① 抗 TNF 治療、および抗 IL-6R 治療に対する有効性を予測するために、IL-1Ra-KO マウス、および HTLV+Tg マウスの遺伝子発現パターンを比較解析した結果、抗 TNF 治療感受性、非感受性患者の発現パターンが明らかにされた。

② 我々の研究班での臨床パスを用いた解析では新規抗リウマチ剤である、インフリキシマブ 治療により ACR50%、ACR70%の著効例が 78%の寛解導入という効果を得た。

③ 新規抗リウマチ剤であるレフルノミドが導入するマクロ経済評価では、本剤導入による疾病負担の医療費の軽減はレフルノミド治療による診療コストの増加を上回り、医療経済の観点から、レフルノミドの導入は妥当であると考えられた。

3) 線維筋痛症モデルとした慢性疼痛発症機序研究では新しい動物モデルにより LPA-LPA 受容体の関与が解明された。また新規の SART マウスという動物モデルが慢性疼痛を明らかにするための、新しい動物モデルであることが明らかにされた。一方、線維筋痛症での疫学調査で本邦での患者数は、欧米とほぼ同数であることが明らかにされた。

D. 結論

過去3年間にわたり

① 増殖滑膜細胞のアポトーシス導入剤の基礎的臨床開発へ向けた研究。

② 骨・関節破壊の予防または制圧に関する標的分子探索。

③ 新規導入抗リウマチ剤(生物学的製剤も含む)の適正使用。

④ マクロ経済からみた抗リウマチ剤の適正な価格体系。

の4点を重点項目とした。

創薬研究

AP0-1 gM抗体やシノビオリンの臨床開発を現在、ベンチャー企業を参入させ、促進しているが、本研究班での基礎的研究の一部が遂行された事の意義は、研究の社会還元という視点からも大きい。骨・軟骨破壊の予防治療、再生に関する候補分子の探索が一気に進んでおり、こういった視点から一気に創薬開発が加速するものと思われる。

安全性、有効性の検討

新規抗リウマチ剤は製造単価が高価なため、患者負担や保険医療費の圧迫は否定できない。また多くの生物学的製剤は、その製造過程の初期において米国産牛血清を培養液中に用いる。現在牛血清に由来する感染性異常プリオン混入が完全に否定できていない。そのためには、生物学的製剤にとって代わる製造コストの低い、かつ、安全性の高い低分子化合物の開発が急務である。

このような視点より、我々の研究班は新規の低分

子化合物に由来する強力なTNF α 阻害剤を製薬企業と共同で開発し、その臨床試験に着手した。また、マクロ経済的な医療経済の視点よりの薬価体系と企業側が安定して供給する体制も考慮に入れた医薬品供給システムの評価も重要であることが本研究を通じて明らかにされた。

以上のように、本研究班は関節リウマチ完全解明導入を目指した包括的、かつ総合的な研究班であり、この3年間に提案してきた解決すべき問題点が改めて浮上した。

また、3年目からは本研究班に編入された線維筋痛症の研究班は1年間で、本邦のこれらの実態調査から欧米と比較して、ほぼ同数の患者がいることが判明した。また、リウマチ疾患にも共通する慢性疼痛の分子制御やQ.O.L.向上のために必要とされる重要な問題点を提案した。

E. 健康危惧情報
特になし

F. 研究発表
1. 学会発表
別紙参照

2. 論文発発表
別紙参照

G. 知的財産権の出願・登録状況
別紙参照

厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
総合研究報告書

『関節リウマチの先端的治療に関する研究』

主任研究者 西岡久寿樹

分担研究者(H14年度)

岩倉洋一郎
尾崎承一
高柳広
妻木範行
戸山芳昭
中島利博
開裕司

分担研究者(H15年度)

岩倉洋一郎
尾崎承一
高柳広
妻木範行
千葉一裕
中島利博
開裕司
半田宏
吉田勝美

分担研究者(H16年度)

岩倉洋一郎 青葉安里
尾崎承一 新井平伊
高柳広 植田弘師
妻木範行 浦野房三
田中栄 福田国彦
千葉一裕 宮崎東洋
中島利博 村上正人
吉田勝美 行岡正雄

本研究班の3年間での重点研究プロジェクト

- 発生工学的手法による関節リウマチの治療薬の開発と有効性の検討
- 増殖滑膜細胞のアポトーシス導入剤の基礎的臨床開発
- 骨・関節破壊の予防または制圧に関与する標的分子探索
- 新規導入抗リウマチ剤、生物学的製剤と同等の効果を有する低分子化合物の適正使用
- マクロ経済からみた抗リウマチ剤の適正な価格体系
- 線維筋痛症病態解析と疼痛誘導分子の解析

本研究班の重点研究の成果-(1)

発生工学的手法による関節リウマチの治療薬に関する研究

- 遺伝子変換動物による抗リウマチ剤の開発→ 達成度50%
- 同モデルによる生物学的製剤の有効性の検討→ 達成度70%

本研究班の重点研究の成果-(2)

- シノビオリンを中心とする一連の滑膜細胞増殖の制御プロジェクトは、細胞生物学的基礎的研究では達成率80%、APO-1IgM抗体による画期的治療薬の臨床開発データを裏付けている基礎的臨床を推進。 達成度50%

本研究班の重点研究の成果-(3)

- 破骨細胞の分化機構における転写分子NFATc1が治療標的となっている
- 骨破壊に関与する治療標的受容体群(OSCAR,PIR-A,TREM-2,SIRP β)が解明された。→ 達成度70%

本研究班の重点研究の成果-(4)

- 関節軟骨破壊の抑制プロジェクトでは軟骨破壊同一固体の同一膝関節より得た軟骨の構造保持部と損傷部のgene expression profileを比較することで軟骨破壊基礎遺伝子3~5個に絞り込んだ。現在その機能を解析している。

→ 達成度70%

本研究班の重点研究の成果-(5)

●独自に作成したクリニカルパスにより、「インフリキシマブによるACR50%」以上の寛解導入効果は、7割に達成するという画期的な成果を収めた。今後、臨床診療のためのクリニカルパスを作成している。

→ 達成度90%

本研究班の重点研究の成果-(6)

●マクロ経済からみた保険診療と、患者の寛解導入効果によって得られる経済効果について、レフルノミドについては100%終了、インフリキシマブについては現在の薬価をもとに研究が進行中。

→ 達成度50%

新規治療薬のプラスコストの比較 (ACR20に当てはめた場合)

	Leflunomide	Etanercept	Infliximab
△YLD	2822 5.2%減	3609 6.7%減	2896 5.3%減
△医療費			
全体	121億円	155億円	124億円
1患者あたり	18.7万円	23.9万円	19.2万円
薬価			
1患者あたり	13万	100万	140万円

(コクランライブラリーのオッズ比による)

新規治療薬のプラスコストの比較 (ACR70に当てはめた場合)

	Leflunomide	Etanercept	Infliximab
△YLD	11092 20.5%減	15570 28.7%減	13368 24.7%減
△Cost			
全体	476億円	668億	573億円
1患者あたり	73.5万円	103.1万円	88.5万円
薬価			
1患者あたり	13万	100万	140万円

(コクランライブラリーのオッズ比による)

本研究班の重点研究の成果-(7)

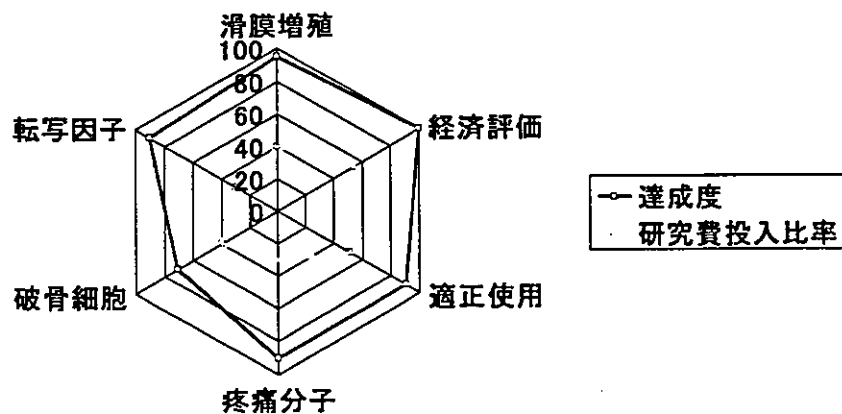
●昨年度から編入された線維筋痛症に関しては、広範囲な疫学調査、病因・病態治療の研究が進んでいる。

→ 達成度30%

●これらは関節リウマチにおける非炎症性疼痛解明、治療にもつながる。

●神経性疼痛の原因分子が解明された。(LPA等)

3年間の研究プロジェクト別にみた 達成度と研究費の投入比率



研究内容の効率性について

●本研究班は、限られた研究予算と期日の中で到達目標を遂行するための種々の工夫を検討した。特に、民間のシンクタンク的なバイオベンチャーの機関に研究プロジェクトの立案をさせ、それによって検討を加えるというシステムを導入し、短期間で効率的に遂行できたと考える。

厚生労働科学研究補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの先端的治療に関する研究

平成14年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成15(2003)年 4月

慢性関節リウマチの先端的治療に関する研究

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長

研究要旨

人口の動態の変化や社会環境の変化に伴い、国民生活に直接的・間接的に重大な影響を及ぼすと考えられる関節リウマチ等リウマチ性疾患は、今後増加の一途にあると考えられる。こういったリウマチ性疾患を克服するために、その病変の主座である運動器官の障害機構の解明とそれに伴う生活機能障害（生活機能病）の実態解明、その克服のための創薬、分子・遺伝子制御及び再生医療の研究を推進する事を目的とした。この目的を達成するために、第1に運動器を構築する骨・軟骨変性及び破壊の病態にかかわる分子及び遺伝子群の関与を明確にする。第2に関節炎及び骨破壊制御のため、骨・軟骨の再生と修復による生活機能の獲得を目的とした先端的治療を推進する。そのために、特に軟骨及び骨破壊の分子機構を解明し、その分子制御のための創薬研究を行う。

第3に、リウマチ性疾患による骨・関節破壊の障害を生活機能病の視点より明確に位置づけ、高いQOLの獲得を目指した先端的治療目標を設定する。一方、リウマチ性疾患の生活機能障害の実態を把握し、その疾病負担を評価する計量化モデルを作成する。その征圧によって得られる、いわゆる費用対効果の面から詳細な解析を行ない、医療福祉・経済面からもこれらの研究開発の妥当性を検証する。

分担研究者 岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
高柳 広	東京大学大学院医学系研究科免疫学
妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
戸山 芳昭	慶応義塾大学医学部整形外科学教室
中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
開 祐司	京都大学再生医科学研究所

損失は著しい。先進諸国では、社会環境の変化や人口の高年齢化といった要因により、こういったリウマチ性疾患は増加の一途である。平成10年度から11年度にかけての厚生労働省の調査で身体の不調を訴える患者を疾患群別にみると、手足の疼痛、腰痛などの運動器疾患が3,000万人近くに達し、消化器、循環器等の疾患を抜いて第一位となって来た。こういったリウマチ性疾患の社会的損失は、直接医療費、関節医療費も含めて我々の研究としての調査によるとほぼ他の先進国並であり、今後人口の高齢化により増加すると考えられる。したがって、リウマチ性疾患の発症機構の解明とその征圧は、国民の生活機能という新しい医療保険上からも緊急性を要する課題である。本研究班は、ここ数年以内に多くの研究成果が期待でき、明確にリウマチ性疾患征圧のための重点研究課題を取り上げ、それを遂行する能力を有した人材による研究班を編成して来た。その期待される成果としては、リウマチ性疾患に伴う難治性炎症の制御を目的とした創薬研究とその臨床的適応の推進により、画期的なリウマチ克服の治療手段のシーズが確立された。また、骨・軟骨の変性の分子機構の解明により、疾患の病因遺伝子やペプチドが解明され、それらの成果にもとづき運動器を中心とする生活機能の回復に向けて戦略的な研究が展開されている。

A. 研究目的

筋骨格系といった日常生活に直結する運動器の中でも慢性関節リウマチを代表とするリウマチ性疾患は、その中核を形成する。本疾患（群）は日常生活活動を中心とする生活の質（QOL）を著しく低下させ、申請者らによって提唱された生活機能病の代表的疾患であり、それによる社会的

B. 研究方法

本研究計画を達成するための研究目標

1) リウマチ性疾患を中心とするいわゆる生活機能病の基本的概念の構築

- ① 筋・骨格系障害など運動器障害に伴う生活機能障害の評価
- ② ①にもとづいてその疾病征圧による高いQOLにより疾病負担の軽減の評価

以上の二つの研究を主軸として、これを国民の保健・医療及び福祉の面から評価するため、研究目標達成によって得られる費用対効果の検討を行う。

2) 先端的研究

- ③ 病態形成にかかわる炎症性分子や骨破壊分子の解明とそれを標的とした生物製剤の開発
- ④ 難治性リウマチに対する生物製剤など遺伝子治療の基礎的臨床的検討。
- ⑤ 直接医療費の軽減をめざすためリウマチ性疾患の制御のための新たな低分子化合物の開発

3) 筋骨格系を中心とする運動器障害に伴う生活機能病の修復

- ⑥ とくに変形性関節症、骨粗鬆症を軸とした骨・軟骨破壊の分子機構の解明とその制御
- ⑦ 成長因子による軟骨再生の基礎的・臨床的研究
- ⑧ 骨・軟骨の分化・誘導と破骨軟骨の再生に関する研究
- ⑨ 運動器科学という新たな学際的領域の確立と生活機能病の概念の普及啓発活動

4) リウマチ性疾患の疾病負担の評価とその克服によって得られる経済効果及び特に生活機能病の克服のための「生活環境」の整備

5) リウマチ治療関連3班（宮坂班、江口班、竹内班）と合同でリウマチ治療全般（非ステロイド、骨粗鬆症剤、DMARDs、サイトカイン療法、リハビリテーション等）に関する基本的な治療ガイドラインを作成する。

上記の目的を達成するために産・官・学の連携のもとに経済効果の予測を行い本邦独自の画期的治療方法の開発を行う。

C. 研究結果

リウマチ性疾患は種々の病因から構成されている極めて多様性のある疾患である。その主病変は、滑膜・軟骨・骨であり、これらに共通する項目に的を絞り、新規治療の研究創薬を目指した。

最初に、滑膜細胞では、その増殖に関わる幾つかの標的分子が明らかにされた。さらに動物モデル等で得られた網羅的な遺伝子や転写標的分子が創薬の新たな候補として浮上してきた。

DE098, DE096等の企業との協同研究により推進している画期的な新薬も今後臨床的応用のめどをつけつつある。一方、軟骨破壊・修復新規創薬についても相次いで新規分子が単離にされてきており、軟骨破壊に対する創薬研究の手がかりになっている。

また、臨床的には近い将来臨床的装用が見込まれる抗TNF α 抗体の治療に関するプロトコルや、その費用対効果比などが検討されるなかで、効果の多様性についても病因モデル等を用いたサイトカインプロファイル、及び遺伝子多型性の検討がなされており、SNPs等によりその効果予測が可能と考えられる。

D. 結論

- ① 滑膜細胞・増殖滑膜の抑制のための候補標的遺伝子が滑膜細胞ライブラリーより網羅的に明らかになった。
- ② アポトーシス及び軟骨の変性を抑制するための候補分子が多く同定され、幾つかの研究機関と協同で今後2年間で画期的創薬の開発へつなげると考えられる。
- ③ 破骨細胞の活性を制御する分子のひとつとして、インターフェロン抑制剤であることが明らかにされ、その臨床応用は期待が大きい。
- ④ 関節炎進展に伴い、サイトカインプロファイルが解明され、サイトカイン療法の効果予測に新たな手法が明らかにされつつある。
- ⑤ 生物製剤を中心とした抗サイトカイン療法にかかわる新薬を開発することを目的として、生物製剤にかかわる低分子化合物の開発を目指す。

E. 健康危惧情報
特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. YuanGH, Masuko-Hongo K, Nishioka K. Immunological intervention in the Pathogenesis of Osteoarthritis. Arthritis Rheum (inpress)
2. Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: A candidate marker for predicting the response to interferon therapy. Intervirology46(1):56-65,2003
3. Suzuki-Kurokawa M, Kato T, Nishioka K. Detection of clonally expanded T-cells by RT-PCR-SSCP and nucleotide sequencing of T-cell receptor β -CDR3 regions. Methods

4. Nakazawa M, Aratani S, Hatta M, Araya N, Daitoku H, Kawahara K, Watanabe S, Nakamura H, Yoshino S, Fujii R, Fujita H, Fukamizu A, Nishioka K, Nakajima T. TNF α induces acetylation of p53 but attenuates its transcriptional activation in rheumatoid synoviocytes. *Int J Mol* 10(3):269-275,2002
5. Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Sawai T, Uzuki M, Nishioka K, Yonehara S, Nakayama J, Otsuki M, Kimura T. Antirheumatic effects of humanized anti-Fas monoclonal antibody in human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera. *J Rheumatol* 29(8):1609-1614,2002
6. Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Sekine T, Takigawa M, Nishioka K. Autoimmunity against YKL-39, a human cartilage derived protein, in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 29(7):1459-1466,2002
7. Chau NN, Nakamura H, Nakazawa M, Hirose T, Kobata T, Nishioka K, Nakajima T. Expression of HOXD9 in fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Int J Mol Med* 10(1):41-48,2002
8. Sakata M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sekine T, Nakamura H, Takigawa M, Nishioka K, Kato T. YKL-39, a human cartilage-related protein, induces arthritis in mice. *Clin Exp Rheumatol* 20(3):345-350,2002
9. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Nishioka K. Role of chemokines / chemokine receptor systems in cartilage degradation. *Drug News Perspect* 14(10):591-600,2001
10. Masuko-Hongo K, Sakata M, Yuan GH, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Nishioka K. Expression of Fas-associated death domain-like interleukin-18-converting enzyme (FLICE) inhibitory protein (FLIP) in human articular chondrocytes: possible contribution to the resistance to Fas-mediated death of in vitro cultured human articular chondrocy. *Rheumatol Int* 21(3):112-121,2001
11. Nishioka K, Kobayashi T. Regulation of Apoptosis in Rheumatoid Synoviocytes. *Modern Therapeutics in Rheumatic Diseases* (Human Press Inc.)575-582,2001
12. Nakazawa M, Ishii H, Aono H, Takai M, Honda T, Aratani S, Fukamizu A, Nakamura H, Yoshino S, Kobata T, T, Kato T, Hamada H, Nishioka K. Differential Regulation of Fas-Mediated Nishioka K, Nakajima T. Role of Notch-1 intracellular domain in activation of rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 44(7):1545-1554,2001
13. Sakata M, Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Matsui T, Sudo A, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28(7):1492-1495,2001
14. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, Tsuruha J, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Nishioka K. The Role of C-C Chemokines and Their Receptors in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 44(5):1056-1070,2001
15. Khoa ND, Nakazawa M, Hasunuma T, Nakajima T, Nakamura H, Kobata T, Nishioka K. Potential Role of HOXD9 in Synoviocyte Proliferation. *Arthritis Rheum* 44(5):1013-1021,2001
16. Tsuruha J, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. Implication of cartilage intermediate layer protein in cartilage destruction in subsets of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44(4):838-845,2001
17. Hasunuma T, Kato T, Kobata T, Nishioka K. Apoptosis in Arthritis: Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Advances in Cell aging and Gerontology* 6:81-100,2001
18. Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, Asahara H, Takigawa M, Nishioka K, Kato T. Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60(1):49-54,2001
19. Masuko-Hongo K, Kurokawa M, Kobata T, Nishioka K, Kato T. Effect of IL-15 on T cell clonality in vitro and in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59(9):688-694, 2000
20. Mueller-Ladner U, Nishioka K. p53 in rheumatoid arthritis: friend or foe? *Arthritis Res* 2(3):175-178,2000
21. Okamoto K, Kobayashi T, Kobata T, Hasunuma T, Kato T, Sumida T, Nishioka K. Fas-associated death domain protein is a Fas-mediated apoptosis modulator in synoviocytes. *Rheumatology* 39(5):471-480,2000
22. Kobayashi T, Okamoto K, Kobata T, Hasunuma T. Apoptosis of Rheumatoid Synoviocytes by Tumor Necrosis Factor α and Basic

- Fibroblast Growth Factor Is Associated with The Expression of Apoptosis-Related Molecules. *Arthritis Rheum* 43 (5): 1106 – 1114, 2000
23. Kobayashi T, Okamoto K, Kobata T, Hasunuma T, Kato T, Hamada H, Nishioka K. Novel gene therapy for rheumatoid arthritis by FADD gene transfer : induction of apoptosis of rheumatoid synoviocytes but not chondrocytes. *GeneTherapy*7(6):527-533, 2000
2. 学会発表
- 1) 西岡久寿樹 RA 薬物療法の現状と展望 -DMARDs VS 生物製剤- 第2回徳島リウマチフォーラム 1/24,2003
- 2) 西岡久寿樹 軟骨破壊の分子機構とその制御 第2回 Biomatrix Forum 研究発表会 1/18,2003
- 3) 伊藤恵子、長谷英徳、小嶋英史、西岡久寿樹、小端哲二 慢性関節リウマチ(RA)滑膜細胞の Fas 依存症アポトーシス誘導におけるミトコンドリア経路および p53 の関与 第32回日本免疫学会総会 12/4-6,2002
- 4) 中村洋、加藤智啓、西岡久寿樹 変形性関節症における軟骨細胞と T細胞との自己反応性 第32回日本免疫学会総会 12/4-6,2002
- 5) Du Hui, Chen Shunle, Bao Chunde, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. Community-based epidemiological study on knee osteoarthritis in Huangpu district, Shanghai, China. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR) 12/1-6,2002
- 6) Ngyuen Van Trieu, Nishioka K, Tran Ngoc An, Nakajima T. Molecular mechanism of notch1 activation in synoviocytes from OA and RA patients. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR)12/1-6,2002
- 7) Masuko-Hongo K, Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Immunological aspects of cartilage degradation in Osteoarthritis. 10th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress(APLAR)12/1-6,2002
- 8) Tanaka M, Nakamura H, Shibakawa A, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Direct contact of chondrocytes and autologous T cells enhances chemokines and MMPs productions in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 9) Shibakawa A, Nakamura H, Tanaka M, Yuan G, Kato T, Nishioka K. Pannus-like soft tissue on the surface of osteoarthritic cartilage and its function. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 10) Kurokawa MS, Matsui T, Sekine T, Ohoka S, Yamamoto K, Nishioka K, Kato T. Expression of MHC class I molecules together with antigenic peptides on filamentous phages. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 11) Zhou J, Nakamura H, Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Regulatory effects of CC chemokines on the expression of TNF and TGF receptors in chondrocytes. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 12) Itoh K, Hase H, Saotome K, Nishioka K, Kobata T. Involvement of mitochondria and p53 in Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 13) Tanaka M, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Effects of high molecular weight hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes. American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting 10/24-29,2002
- 14) Shibakawa A, Nakamura H, Nishioka K. Presence of pannus-like soft tissue on the surface of osteoarthritic cartilage and its function. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International(OARSI)9/25-28,2002
- 15) Tanaka M, Nakamura H, Shibakawa A, Masuko K, Kato T, Nishioka K. T cell-chondrocyte interaction in osteoarthritis. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International (OARSI) 9/25-28,2002
- 16) Nakamura H, Tanaka M, Shibakawa A, Kato T, Nishioka K. Matrix metalloprotease 1,3,13 nitric oxide and prostaglandin E2 production from OA chondrocytes and synoviocytes stimulated by interleukin-18 suppressive effects of glucosamine. 7th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International (OARSI) 9/25-28,2002
- 17) Nishioka K. Immunological intervention in chondrocytes degeneration and apoptosis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 6/12-15,2002
- 18) Yuan GH, Masuko-Hongo K, Nakamura H,

- Shibakawa A, Kato T, Nishioka K. Identification and function of novel cells: chondrofibroblasts in patients with osteoarthritis 第46回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
- 19) Wei J, Yuan GH, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Detection of soluble CC chemokine receptor CCR5 in serum from patients with rheumatoid arthritis 第46回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
- 20) Xiang X, Sekine T, Nakamura H, Nishioka K, Kato T. Comprehensive analysis of autoantigens related to chondrocytes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis 第46回日本リウマチ学会 4/22-24,2002
- 21) Nishioka K. Immunology of chondrocytes. 1st GARN(Global Arthritis Research Network)Meeting4/4-7,2002
- 22) Nishioka K. Targeting apoptosis by gene transfer.3rd International Congress on Autoimmunity2-20/24,2002
- 23) Tanaka M, Sakata M, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Shibakawa A, Tsuruha J, Kato T, Nishioka K. Autologous T cell response against chondrocyte with CD80/86 in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 24) Nakamura H, Tanaka M, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Clinical effects and possible mechanisms of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 25) Yao Z, Kato T, Kurokawa M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. Roles of autoimmunity to cartilage intermediate layer protein (CLIP) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 26) Wei J, Yuan G, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. The effects of CC chemokines on MMP-3 induction and proteoglycan metabolism of chondrocyte in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 27) Masuko-Hongo Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Expression of Fas-associated death domain-like interleukin -18 triggered by inflammatory cytokines to deteriorate cartilage metabolism in -converting enzyme (flce) -inhibitory protein(flip) in human articular chondrocytes. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 28) Onuma H, Masuko-Hongo K, Yuan G, Sakata M, Nakamura H, Kato T, Aoki H, Nishioka K. Effects of IL-18 on the expression of anaphylatoxin receptor C5aR in human articular chondrocytes. American College of Rheumatology, 65th Annual Scientific Meeting 11/10-15,2001
- 29) Nishioka K. Apoptosis modulation: selective with drawal of synovitis and prevention for bone and cartilage damage. The 20th Congress of the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 8/26-30, 2001
- 30) Kato T, Matsui T, Kurokawa M, Kobata T, Oki S, Azuma M, Tohma S, Inoue T, Yamamoto K, Nishioka K. Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)6/13-16,2001
- 31) Yuan G.H, Masuko-Hongo K, Sakata M, Onuma H, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. Chemokine/Chemokine receptor system is triggered by inflammatory cytokines to deteriorate cartilage metabolism in osteoarthritis. 第45回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
- 32) Chau N.N, Nakamura H, Nakazawa M, Kobata T, Nakajima T, Nishioka K. Synoviofibroblasts with HOXD9 were protected from apoptosis in rheumatoid arthritis. 第45回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
- 33) Masuko-Hongo K, Kato T, Nakamura H, Nishioka K. Chondrocyte as a site of immune responses in arthropathy. 第45回日本リウマチ学会総会 5/14-16,2001
- 34) Yao Z, Kato T, Kurokawa M, Masuko-Hongo K, Tsuruha J, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. The immunogenic role of cartilage intermediate layer protein (CLIP). The 4th Korea-Japan Combined Meeting of Rheumatology (KJCMR) 3/25,2001
- 35) Yuan G, Masuko-Hongo K, Sakata M, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Onuma H, Nakamura H, Aoki H, Kato T, Nishioka K. Chemokine/chemokine receptor system is osteoarthritis in autocrine/paracrine manner. The 4th Korea-Japan Combined

Meeting of Rheumatology (KJCMR)
3/25,2001

- 36) Nishioka K. Apoptosis in rheumatoid arthritis. 21st European Workshop for Rheumatology Research 3/1-4,2001

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし