

には正の相関が認められることがほぼ明確となった。このことはこれらの検査により、繊維筋痛症における痛覚閾値の低下を非侵襲的になおかつ簡便に知ることが可能であると判断され、その診断に役立つものと理解された。

E. 結論

繊維筋痛症の痛みの発現機序は未だ不明であるが、反射性交感神経性ジストロフィとの比較によりその一部を明らかにできる可能性がある。また、電流知覚閾値検査およびフォンレイフィラメントによる検査は繊維筋痛症の診断に役立つものと思われる。

F. 健康危険情報

今回行った研究で患者の健康に危険なことが生じる可能性はない。

G. 研究発表

ペインクリニック 26 巻 6 号、2004 に掲載予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得

なし

(イ) 実用新案登録

なし

(ウ) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

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研究
線維筋痛症に対する心身医学専門医の意識調査から

分担研究者 村上正人 1) 2)
共同研究者 松野俊夫 2)、小池一喜 3)

日本大学医学部内科学講座内科 1) 日本大学板橋病院心療内科 2)
日本大学歯学部口腔診断科 3)

研究要旨

線維筋痛症はその病態形成に多くの心理社会的要因を抱えているため、その診断と治療には心身医学的な視点が必須である。今回、日本心身医学会の認定医 199 名を対象に線維筋痛症についての認識度、知識、診断、治療の実態について調査を行った結果、FMS の認識度は約 70%、疾患概念を認める医師は 55% と比較的高く、心身医学専門医の間に理解が広まりつつあることが示された。しかし実際に診療したことのある医師は 29% と少なく、診断や痛み、不定愁訴の対策に苦慮している様子がうかがわれた。また FMS をリウマチ性疾患とする考え方以外に身体表現性障害や心身症の概念に近い病態として認識している医師も多く、薬物療法として SSRI、SNRI などの抗うつ薬を第一選択とし、心理療法の重要性を考慮する心身医学専門医の立場が明らかになった。一方 FMS 患者の診療を積極的に受け入れるとする施設は 21% にとどまっており、心身医学専門医のさらなる取り組みが今後の課題と思われた。

A. 研究目的

線維筋痛症候群 (Fibromyalgia Syndrome、以下 FMS) は、米国リウマチ学会によって概念化された疾患で、長期間持続する全身の疼痛とこわばりを主徴とするが、その激しい疼痛のためにほとんど臥床、あるいはひきこもりの状態に陥っており、その症状の多様性のためにリウマチ科、整形外科、神経内科など複数の医療機関を転々としているケースが多い。しかし FMS の発症、経過については心理社会的要因が多いため別名「心因性リウマチ」とさえ呼ばれることもあり、症状や成因の多様性ゆえに我が国ではどの領域の専門家が診療を行うか、明確なコンセンサスも得られていない。また病態についての疾患特異的な臨床検査所見が得られにくいところから、我国においては診断、治療について真剣に検討されていないのが実情である。今回の研究では FMS の診療に関与することの多い心身医学領域の専門医の意識調査を行い、FMS に対する認識度、知識、診断、治療の実態を検討し、わが国における FMS 診療の方向性を探ることにある。

B. 研究方法

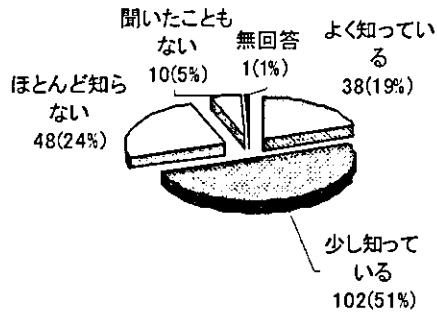
主に内科医、心療内科医、精神科医などによって構成される日本心身医学会の認定医を対象に郵送によるアンケート調査を行い、その結果を解析した。アンケートには FMS に対する認識度、病態のとらえ方、診断や治療に対する考え方、薬物療法や心理療法の適応、今後の取り組み姿勢などを質問し、原則無記名で回答を依頼した。199 名からの回答を解析し統計的に検討を加えた。アンケートには厚生労働科学特別研究事業の調査であることと、研究目的に処理されることを明記した。

C. 研究結果

「FMS を知っているか」の質問に対してよく知っている 19%、少し知っている 51% を合わせると約 70% であり、認識度は比較的高いことが示された (図 1)。FMS の疾患概念についてはいまだ賛否両論であり、この疾患概念そのものを認めないとする医師も多いと思われ「FMS の概念を認めますか」という質問を設定した。疾患概念を認める医師

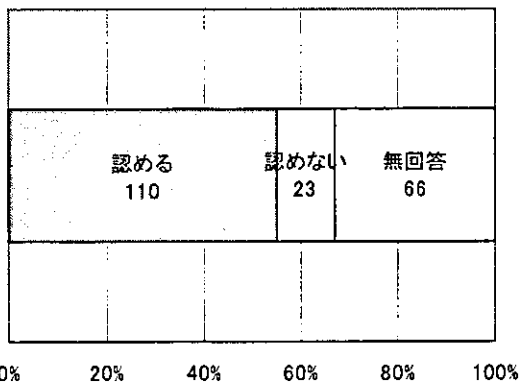
は55%と比較的高く、心身医学専門医の間に理解が広まりつつあることが示された。しかしFMSを知らない群を反映して無回答も33%あった(図2)。(図1) FMSを知っているか?

線維筋痛症という疾患概念を知っているか



(図2) FMSの概念を認めるか?

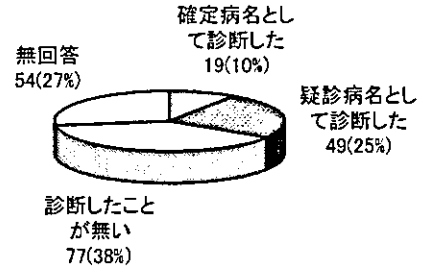
線維筋痛症という概念を認めるか(n=199)



実際にFMSを確定的な診断をしたことのある医師は10%しかおらず、疑診ではあるが診断したこともあるものは25%(図3)、治療にまで踏み込んだ医師は29%で未経験の医師も多かった(図4)。今回の調査では424人のFMS患者が受診していた。「治療上どのような側面が難しいか」という質問に対して、治療の経験のある医師は、痛み、不定愁訴の対策に苦慮している様子うかがわれた(図5)。日本の医師にとっていまだ疾患概念が明確になっていないFMSであるが、「FMSに近い概念は何か」の問いに、FMSを身体表現性障害とする医師が最

も多くFMSは精神疾患のカテゴリーに属する病態との認識がうかがわれた。しかしリウマチ領域の疾患とする考え方をする医師も多く21%認められた。(図3) FMSを診断したことは?

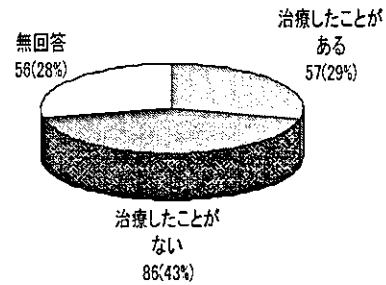
実際に患者さんを診断したことがあるか(n=199)



(図4) FMSの治療経験は?

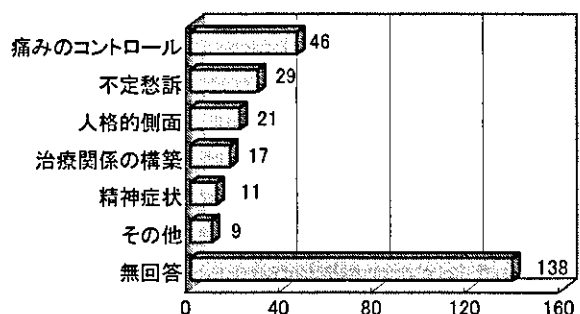
(424名のFMS患者を治療)

実際に患者さんを治療したことがあるか(n=199)



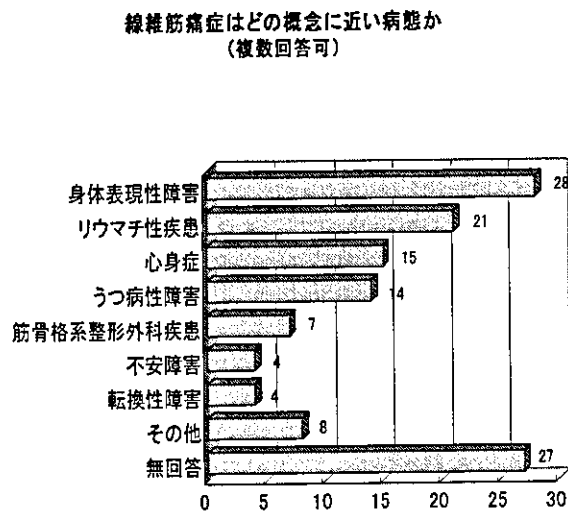
(図5) 治療上の難しい点は(単位、人)

治療上どのような側面が難しいと思うか (複数回答可)



また心身症の概念に近い病態として認識している医師も15%あった。ちなみに心身症はよく神経症や身体表現性障害などの概念と混同されがちであるが1991年の日本心身医学会の定義によれば、「身体疾患の中でその発症や経過に心理社会的因子が密接に関与し、器質的ないし機能的障害が認められる病態をいう。ただし神経症やうつ病による他の精神障害に伴う身体症状は除外する」というもので確かにFMSはその発症、経過を見ると心身症的側面を多く有している病態に違いない。心身医学会の専門医の多くは最も心身症の概念を理解している集団であるが、それでもFMSを心身症のカテゴリーでとらえようとする医師はまだ少ない。またうつ病性障害の身体症状とする考え方をするものも14%おり、FMSをうつ病の一病態と認識する医師も少なくはないことが示された。これらの質問は重複回答も許したため、これらの概念が多因子的に混在して認識されていることも考えられた(図6)。

(図6) 線維筋痛症をどうとらえるか (単位%)

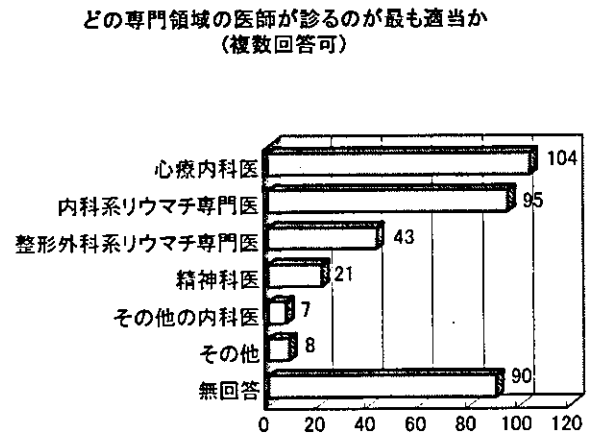


次に「FMSの臨床はどの専門領域の医師が担当するのが最も適当か」という問いには、心療内科医と回答したものが104名(53%)最も多く、ついで内科系リウマチ専門医95名(48%)、整形外科系リウマチ専門医であった(図7)。

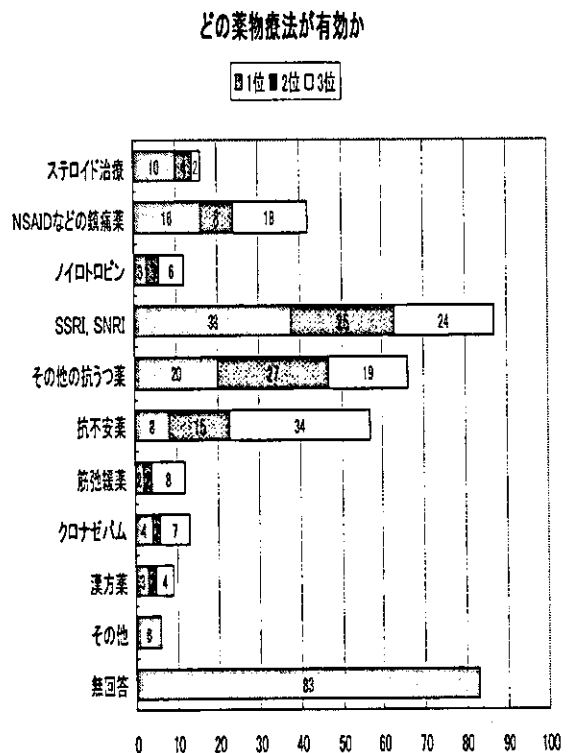
薬物療法としてはSSRIやSNRI、抗うつ薬を第一選択とする医師が最も多く、FMSを身体表現性障害、心身症、うつ病性障害ととらえる医師が多いことの反映と思われた。またNSAIDを第一

選択とする医師も少なくなかった。FMS診療の早期など、あるステージにNSAIDが奏効するとの認識がうかがわれた。またステロイドを第一選択とする医師もおりFMSをリウマチ性疾患とするとなえ方が反映したものと思われた。

(図7) 担当すべき専門医は(単位、人)



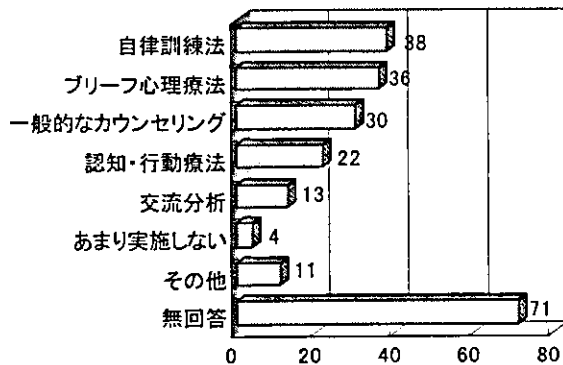
(図8) まず選択すべき薬物は? (単位、人)



心身医学の専門医は心身症を中心とする病態を取り扱う関係上、何らかの心理療法を治療に導入することが多いが、このFMSに適用できる心理療法についての意識調査も行った。病態が不明瞭であるという認識が多いことを反映して無回答が最も多いが、治療的な意義のある心理療法として自律訓練法、ブリーフ心理療法、一般的カウンセリングなどが上位にあがった。自律訓練法は心身医学領域で最も多く使われている治療技法のひとつでリラクゼーションをキーワードとして本来の正しい生体リズム（ホメオスターシス）を回復させて病態を改善させようとするものである。ブリーフ心理療法は比較的短期間で確実な効果が挙げられるように工夫された心理療法の総称であり、障害とされる部分よりは健康な部分の拡大を狙う解決志向療法 solution-focused approach などがある。この結果から心理療法の重要性を考慮する心身医学専門医の立場が明らかになった。

(図9) 心理療法の可能性は?(単位、人)

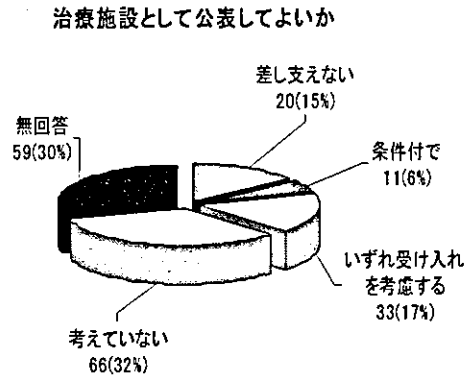
実施する心理的アプローチはどの方法に近いか
(複数回答可)



一方 FMS 患者を積極的に受け入れる意志の有無を問う質問に対しては施設名まで公表して「受け入れてよい」と回答したのは20施設(10%)にとどまっており、条件付きで受け入れるとした11施設(6%)とあわせてもまだまだ少なく、心身医学専門医のさらなる取り組みが今後の課題と思われる。しかしいずれ受け入れを考慮するとした施設は33

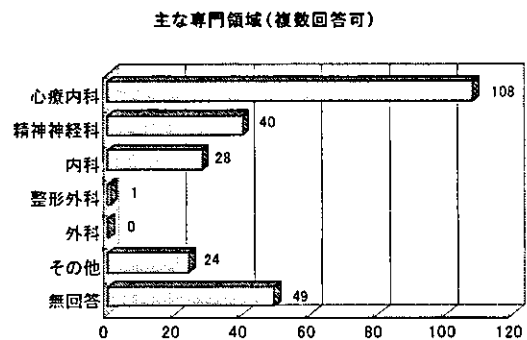
施設(17%)あり、今後のFMSに対する認識次第で治療施設が増加する可能性が示唆された(図10)。

(図10) FMSを治療する施設は?



最後に今回の調査対象となった医師の専門性は、心療内科が108名と最も多くついで精神神経科が40名であった。精神科の医師には心療内科を標榜する医師も多く、心療内科といっても必ずしも内科的背景を有するとは限らないのでFMSを精神疾患として認識する医師が多いのも事実である。

(図11) 調査対象医師の専門的背景(単位、人)



D. 考察

日本におけるFMSは決して稀な疾患ではなく、医療者側にFMSに対する知識と診る目があればもっと診断される症例も多いと思われる。現実には多くの患者がFMSと診断されずに的確な治療もなされないまま苦悩している現状がある。精神科や心療内科の医師の間では、FMSと身体表現性障害やうつ病を背景とする痛み・不定愁訴との異同につ

いてはいまだに議論の多いテーマである。また一般科の医師のみならずリウマチ科の専門医の中にもFMSの病態概念そのものに疑問を抱いている医師は少なくない。

この背景には慢性疼痛という病態が多因子的であることと関係がある。人間が訴える疼痛には明らかな器質的な傷害刺激要因が認められるものから、心理的要因が大きく関与するものまで、さまざまな要因が深くかかわり疼痛の評価は難しい。疼痛は末梢に生じた侵害刺激がそのまま脳で認知されるわけではなく、交感神経系の興奮や緊張など自律神経系の機能的変化、痛みに対する精神的とらわれやこだわり、睡眠不足や心身の疲労度、など多くの要因が関与しているため、理学的な所見と自覚的な痛みが一致しない事が多い。

我々は過去の研究でFMSの慢性疼痛には背景に何らかの身体的外傷や過重な負荷を受けた体験があることを報告した。そこに不安、恐怖、強迫、抑うつ、悲哀、怒りなどの心理社会的ストレスや身体的な疲労、心理的な疲労が加わり、心身の疲弊状態から慢性的な疼痛、多くの不定愁訴、自律神経症状などが発展してくると考えている。また患者の痛みや疲労の自覚度、ストレス度、疲労感などの自覚的心身反応とセロトニン、ノルアドレナリンなどの生理学的指標との相関を観察し、各指標間の相関をみている。FMSの患者が訴える極度の関節周辺部や筋肉の痛みは通常の鎮痛薬や理学療法ではなかなか改善されず治療に難渋することが多い。しかし3環系抗うつ薬やSSRI, SNRIなどの抗うつ薬、あるいはクロナゼパムなどの抗けいれん薬が有効なことがあることから、ノルアドレナリン・セロトニンを介する下降性疼痛抑制系の機能異常や筋・血管系の収縮、血流異常などのメカニズムが考えられている。

このFMSの多様性を理解しながら全人的に病態をとらえ、薬物療法、理学療法、心理療法などを組み合わせながらより有効な治療法の開発へとつなげてゆく必要があると思われる。

E. 結論

心身医学認定医のFMSに対する意識調査を行い、認識度が高まりつつある傾向が認められた。FMSを心身医学的にとらえる必要性は多くの医師が認識しているが、いまだ病態の解明が不十分であり、その具体的な診断法、治療法についてのコンセンサスも得られ

ていないため、積極的な取り組みを控えている現状も理解できた。今後、心身医学の専門医が治療の主たる担い手の一員となる可能性も考え、今後の検討が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murakami,M, Matsuno,T, et al : Psychological and physical exhaustion of the patients with fibromyalgia syndrome J Psychosomatic Research, 55 (2): 152, 2003
- 2) 村上正人:心療内科から見た視床痛、ペインクリニック 24(9) : 1281-1286, 2003
- 3) 村上正人、松野俊夫:新しいデプレッションの知識、慢性疼痛、ストレスと臨床 12 : 25-29, 2002
- 4) 村上正人:機能性疾患の痛み、筋肉痛・四肢痛、痛みと臨床 1(4) : 33-40, 2001
- 5) 村上正人:小児リウマチ性疾患の精神的・心理的サポート、小児内科 33(6) : 849-852, 2001
- 6) 村上正人、武井正美、他5名: Primary Fibromyalgia の心身医学的・行動科学的検討 第45回日本リウマチ学会抄録集: 513(2001)
- 7) 村上正人、江花昭一、他4名: Primary Fibromyalgia の心身医学的・行動科学的検討—発症と経過の特異性、うつ病との異同について—第42回日本心身医学会抄録集: 78 (2001)
- 8) 長谷川明弘、飯森洋史、石塚龍夫、村上正人: 床動作法が奏効した原発性結合筋痛症候群の1例、心療内科 5 (4) : 265-271 (2001)

2. 学会発表

- 1) Murakami,M , Matsuno,T 、 Koike,K 、 Katsura,T、 Horie,T : Psychological and Physical Exhaustion of the Patients with Fibromyalgia Syndrome, : 17th World Congress on Psycho somatic Medicine (Hawaii 2003.8.27)
- 2) 村上正人:線維筋痛症の心身相関について第18回日本臨床リウマチ学会シンポジウム(札幌 2003.10.2)

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）

分担研究報告書

Primary Care からの病態解析に関する研究

分担研究者 行岡正雄 行岡病院長

研究要旨：2003年度に当院を受診した線維筋痛症（FM）64例中9例に坐骨神経痛症状と Friberg 症候陽性所見を認め、梨状筋症候群を合併した FM と診断した。2例は腰椎椎間板ヘルニアの術後に出現しており再発が疑われたが、MRI 所見では特に問題がなかった。他の7例は MRI にて圧迫所見があったが、MRI から推測されるより非常に強い下肢症状を呈していた。FM は2例が関節リウマチ、1例が強直性脊椎肥厚症、1例は多発性付着部炎の2次性 FM で、残り5例は1次性 FM と思われた。治療は FM の治療を行い、3例に坐骨神経ブロックを行った。結果は2例で疼痛ほぼ消失し、残りの7例は VAS(Visual Analog Scale)1/2 以上の改善を見た。FM に合併した梨状筋症候群の治療は FM の治療と坐骨神経ブロック等の保存療法をまず最初に行うことが重要と思われる。

A.研究目的

FM には原因のはっきりしない上下肢のしびれや痛みを訴える症例がある。以前われわれは上肢のしびれの原因の一つとして、手根管症候群や肘部管症候群を随伴した FM 症例の多くに胸郭出口症候群の合併を認め、これが本来の手根管症候群や肘部管症候群の症状を増強していることを報告した。今回下肢のしびれを呈し、梨状筋症候群を呈する疾患で MRI にて腰部の変化を認める症例を検討したので報告する。

B.研究方法

症例と研究方法

症例は2003年度に当院を受診した FM 64例中梨状筋症候群を呈した9例である。男性3例、女性6例、受診時平均年齢52歳であった。梨状筋症候群の診断は臀部の圧痛所見、Friberg テスト、および Pace テストのうち二つ以上陽性所見をもっているものを梨状筋症候群と定義した。これら症例について 1)一次二次性の鑑別、2)臨床症状、3)抑うつ状態、4)治療成績について検討した。

C.結果

1. RA に合併した2例、および慢性 C 型肝炎で ^{99m}Tc で付着部の異常集積があり多発性付着部炎の疑いがありとしている1例、強直性脊椎肥厚症と診断した1例の計3例を二次性 FM とした。
2. 歩行困難3例、診察中も坐位をとれず起立をしている1例等全例に強い下肢症状を呈していた。また、歩行困難3例中2例に睡眠障害を認めた。
3. 抑うつ状態は Zung の Self-rating Depression テスト(SDS)で行ったが平均43.7 (±13.3 標準偏差) で2例を除く7例に抑うつ傾向を認め、そのうち5例に SDS 50 以上の抑うつ状態を認めた。
4. 治療は RA の2例には RA の治療に加えて抗うつ剤の投与と坐骨神経ブロックを、他の7例には全例に消炎鎮痛剤の投与を行い、6例にノイロトロピンの投与を、3例にサラゾスルファピリジンの投与を行い、1例に坐骨神経ブロックを併用した。結果は症状ほぼ消失

2例、VAS1/2 以上の改善 7例で全例に症状の改善を認めた。

D. 考察

Upton は頸椎部病変に手根管症候群等の合併を認める症例すなわち不顕性の圧迫を2ヶ所で受けて発症する末梢神経の存在を発表し、**double crush** と名付けた。今回われわれの症例も7例で腰椎部の軽度圧迫所見を認め、2例で先行する腰椎の手術を受けており、Uptonの提唱する**double crush** を呈している可能性が強いと思われる。また、FMの合併は疼痛による筋緊張の増加等さらに梨状筋症候群の症状を呈しやすくしている可能性がある。治療としてはまず、FMに対する治療とともに梨状筋症候群に対するブロック等の保存的治療を行うことが合理的なように思われる。

E. 結論

FM 64例中9例14%に梨状筋症候群の合併をみた。FMで下肢のしびれを伴った症例に対しては梨状筋症候群の合併を考慮することが重要と思われる。

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16年度 研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成17(2005)年 3月

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)
総括研究報告書

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、ケア等間の間接的な医療費に与える影響は大きい。

そこで、

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創薬研究へ移行させた。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である。
 2. 一方、新規抗リウマチ剤の適正使用のために、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。
- また、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
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。

今年度は、

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。
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。

4. 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、以上の4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. シン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で対処した。

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、シン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、シン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 我々の研究班でのクリニカル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

本年度は最終年度にあたり

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。

特に、APO-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・軟骨破壊の予防に関する候補分子の探索が進んでおり、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。

一方、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。そのために適正使用、特に現在種々の手法により、有用性の事前評価の分子レベルでの解明が重要である。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

- 1 遊道和雄、Dai Sheng-Ming、松野博明、西岡久寿樹：変性軟骨に発現する細胞老化制御因子Caveolin-1のOA病態形成への関与：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 2 村田三奈子、増子佳世、井上和彦、西岡久寿樹：血管内皮増殖因子(VEGF)のヒト変形性関節症軟骨への作用機構：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山

4/15-17, 2004

- 3 山崎聡士、土持兼之、西岡久寿樹、中島利博：Synoviolinによる滑膜細胞増殖メカニズムの解析：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 4 土持兼之、山崎聡士、小宮節郎、西岡久寿樹、中島利博：Synoviolin転写制御による滑膜増殖制御の検討：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 5 松尾光祐、中村 洋、野寄浩司、斎藤知行、西岡久寿樹、加藤智啓：関節リウマチおよび変形性関節症における滑膜細胞のプロテオーム解析：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 6 遊道和雄、Trieu Nguen van、西岡久寿樹：軟骨変性機序における低酸素環境適応因子 hypoxia inducible factor (HIF)-1 α の役割：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 7 村田三奈子、増子佳世、井上和彦、西岡久寿樹：低酸素ストレスによるOA軟骨におけるVEGF/VEGFRの活性について：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 8 Trieu Nv, Yudoh K, Nishioka K: Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α induces the expression of multi drug resistance P-glycoprotein (P-gp) in OA chondrocytes. : 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 9 Trieu Nv, Yudoh K, Nishioka K: Oxidative stress induces genomic instability and cartilage degeneration in OA. : 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 10 増子佳世、西岡久寿樹：培養ヒト関節軟骨細胞におけるprotease-activated receptor-2 (PAR2)の発現とtryptaseによる軟骨変性制御の可能性：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 11 中村 洋、加藤智啓、増子佳世、遊道和雄、

- 西岡久寿樹：軟骨細胞のMMP、chemokine 産生およびapoptosisに対するCelecoxib の影響：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 12 高田智子、中村浩士、松崎益徳、加藤智啓、西岡久寿樹：ウイルス性心筋炎再感染モデルにおける心筋自己抗原の同定：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 13 加藤智啓、中村 洋、山田秀裕、尾崎承一、西岡久寿樹：関節リウマチにおけるプロテオーム診断の可能性：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 14 西岡真樹子、秋本美津子、中村 洋、星 恵子、西岡久寿樹：線維筋痛症の実態調査(第2報)：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 15 西岡真樹子、秋本美津子、中村 洋、尾崎承一、西岡久寿樹：線維筋痛症の進行度に基づくステージ分類の提唱：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 16 西岡真樹子、秋本美津子、中村 洋、西岡久寿樹：ノイロトロピンを主体とする線維筋痛症の薬物治療の検討(第2報)：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 17 中村 洋、加藤智啓、田中道明、増子佳世、遊道和雄、西岡久寿樹：高分子ヒアルロン酸の軟骨細胞MAPKシグナル伝達に対する作用：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 18 唐澤里江、関根太一、大岡正道、西村裕之、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓：血管炎における抗内皮細胞抗体の対応抗原に対する検討：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 19 Shan ZZ, 増子佳世、中村 洋、加藤智啓、西岡久寿樹：A potential role of 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 in apoptosis of human articular chondrocytes：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 20 Dai SM, Nishioka K, Yudoh K: Implication of IL-18 in arthritic cartilage destruction. :第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 21 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Nishioka K, Kato T. : Fibulin-4 is a component of cartilage and a target of autoantibodies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. :第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 22 芝川温之、西岡久寿樹、増子佳世、加藤智啓、遊道和雄、中村 洋：変形性関節症における軟骨下骨髄組織による軟骨破壊機構：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 23 岡 寛、尾崎承一、西岡久寿樹：関節リウマチにおけるインフリキシマブ(レミケード)治療のクリニカルパス：第48回日本リウマチ学会総会・学術集会。岡山コンベンションセンター/ホテルグランヴィア岡山 4/15-17, 2004
- 24 西岡久寿樹：線維筋痛症をどんなときに疑うか：神奈川県保険医協会講演会 神奈川県保険医協会会議室 4/28, 2004
- 25 Tomohiro Kato, Rie Karasawa, Seido Ooka, Taichi Sekine, Hiroyuki Nishimura, Nobuyuki Nukina, Kenn-ichi Mitsui, Shoichi Ozaki, Kusuki Nishioka : Comprehensive analysis of targets of anti-endothelial cell antibodies : 第2回日本ヒトプロテオーム学会 (Japan Human Proteomics 2004 / The 2nd Annual Meeting of JHUPO) 板橋区立文化会館 5/19-20, 2004
- 26 Trieu NV, Nishioka K, Yudoh K: Molecular mechanism of Hypoxia-induced Hypoxia inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and P-glycoprotein (P-GP) expression in OA chondrocytes. : Annual Euroean Congress of Rheumatology (EULAR) Berlin, Germany 6/9-12, 2004
- 27 Yudoh K, Dai SM, Matsuno H, Nishioka K. : Stress-induced expression of caveolin-1 induces chondrocyte senescence in osteoarthritis. : Annual Euroean Congress of Rheumatology (EULAR) Berlin, Germany 6/9-12, 2004
- 28 Trieu NV, Nishioka K, Yudoh K. : Molecular mechanism of oxidative stress-induced matrix

- metalloproteinases (MMPs) production in chondrocytes from osteoarthritis (OA) patients. : Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) Berlin, Germany 6/9-12, 2004
- 29 西岡久寿樹 : 線維筋痛症の病態と治療 : 第32回日本内科学会北海道支部生涯教育講演会 札幌(タケダ札幌ビル) 9/5, 2005
- 30 Nishioka K. : "Synovitis; beyond inflammatin, part 2": Role of inflamed synovium in diseases / Is osteoarthritis systemic disease? : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 31 Nishioka K. : "Chondrocyte and cartilage biology" / Molecular mechanism of chondrocyte activation-role of chemokines and cytokines systems in cartilage degradation. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 32 Du H, Kato T, Xiang Y, Bao C-D, Wang X-D, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Chen S-L, Nishioka K. : Prevalance of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein (CILP), YKL-39, osteopontin, cyclic citrullinated peptide (CCP) in patients with knee osteoarthritis of early but not of advanced stage: an evidence for the presence of a variety of autoimmunity in OA patients. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 33 Nakamura H, Shibakawa A, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Kato T, Beppu M, Nishioka K. : Reparative and destructive features of pannus-like soft tissue on articular cartilage of osteoarthritis. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 34 Triue Nv, Yudoh K, An TN, Nishioka K. : Oxidative stress induces MMPs expression in chondrocytes from OA patients. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 35 Nakajima T, Yagishita N, Yamasaki S, Tsuchimochi K, Komiya I, Maruyama S, Fukamizu A, Nishioka K. : Synoviolin, a novel pathogenic factor for arthropathy. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 36 Yudoh K, Dai SM, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. : Proinflammatory cytokine IL-18 stimulates T-cell mediated osteoclastogenesis through the Up-regulation of RANKL and soluble RANKL in T cells. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 37 Ozaki S, Karasawa R, Ooka S, Sekine T, Nishimura H, Mitsui K, Nukina N, Nishioka K, Kato T. : Peroxiredoxin 2: A novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies (AECA) identified by proteomic surveillance. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 38 Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Komiya I, Maruyama S, Fukamizu A, Nishioka K, Nakajima T. : Pathogenetic roles of synoviolin in synovial hyperplasia of rheumatoid arthritis. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 39 Masuko-Hongo K, Murata M, Nakamura H, Yudoh K, Kato T, Nishioka K. : Mast cell-derived serine protease tryptase induces production of vascular endothelial growth factor by chondrocytes via protease-activated receptor-2: A possible role in the OA pathogenesis. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International

- Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 40 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. : Expression of the fibulin family and its regulation by IL-1 β , TNF- α and TGF- β in osteoarthritic articular chondrocytes. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 41 Trieu Nv, Yudoh K, An TN, Nishioka K. : Molecular mechanism of hypoxia-induced hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) and P-glycoprotein (P-gp) expression in OA chondrocytes. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 42 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. : PAR-2 expressed in osteoarthritic articular chondrocytes is regulated by IL-1 β /TNF- α and TGF- β . : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea 9/11-15, 2004
- 43 Nakamura H, Shibakawa A, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Kato T, Beppu M, Nishioka K. : Subchondral pit formation and invading bone marrow cells are involved in the articular destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis expressing cytokines and MMPs. : The 11th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR) International Convention Center (ICC), Jeju, Korea
- 44 Sekine T, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. : Comprehensive analysis of proteins released from chondrocytes by IL-1 β . : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 45 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. : PAR-2 expressed in osteoarthritic articular chondrocytes is regulated by IL-1 β , TNF- α and TGF- β . : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 46 Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Maruyama I, Nishioka K, Nakajima T. : Pathogenetic roles of synoviolin in synovial hyperplasia of rheumatoid arthritis. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 47 Yagishita N, Amano T, Yamasaki S, Tsuchimochi K, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T. : The importance of synoviolin in embryogenesis. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 48 Tsuchimochi K, Yamasaki S, Yagishita N, Amano T, Komiya S, Nishioka K, Maruyama I, Nakajima T. : Transcriptional regulation of synoviolin is important for the proliferation of rheumatoid synovial cells. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 49 Matsuo K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Noyori K, Saito T, Nishioka K, Kato T. : Surveillance of citrullinated autoantigens of synovium in rheumatoid arthritis. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 50 Nakamura H, Shibakawa A, Beppu M, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Kato T, Nishioka K. : Subchondral pit formation and invading bone marrow cells are involved in the articular destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis expressing cytokines and MMPs. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 51 Karasawa R, Ooka S, Sekine T, Nishimura H, Nukina N, Mitsui K, Ozaki S, Nishioka K, Kato T. : Targets of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic vasculitis: identification by the proteomic approach. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004

- 52 Yudoh K, Dai SM, Shan ZZ, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Matsuno H, Nishioka K. : Potential implication of catabolic stress-induced chondrocyte senescence in the pathogenesis of OA: articular cartilage aging is mediated by stress-induced expression of caveolin-1 in OA chondrocytes. : American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 53 Yudoh K, Trieu vN, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Kato T, Matsuno H, Nishioka K. : Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α in chondrocyte viability and survival in OA cartilage. American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 54 Masuko-Hongo K, Murata M, Nakamura H, Yudoh K, Kato T, Nishioka K. : Mast cell-derived serine protease tryptase induces production of vascular endothelial growth factor by chondrocytes via protease-activated receptor-2: A possible role in the OA pathogenesis. American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 55 Nishioka M, Fukuda K, Nakamura H, Kato T, Usui C, Arai H, Nishioka K. Potential effect of neurotrophin (R) for pain with fibromyalgia. American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 56 Kato T, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Nishioka K. Proteome analysis of peripheral B cells in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 57 Matsuo K, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Yudoh K, Noyori K, Saito T, Nishioka K, Kato T. The phosphoproteome profile of synoviocytes in rheumatoid arthritis is distinct from that in osteoarthritis. American College of Rheumatology, 68th Annual Scientific Meeting San Antonio, Texas 10/16-21, 2004
- 58 Nishioka K. : Treatment of Rheumatoid Arthritis -Beyond Cytokine Targeting : NAF Scientific Meeting Singapore 11/12-14, 2004
- 59 瀬戸正史、西岡久寿樹 : レフルノミドの有効性と副作用についての経験 : 第19回日本臨床リウマチ学会総会 : 東京 (京王プラザホテル) 11/26, 2004
- 60 岡 寛、尾崎承一、西岡久寿樹 : レフルノミド (アラバ) の市販後の実態調査 : 東京 (京王プラザホテル) 11/26, 2004
- 61 西岡久寿樹 : 線維筋痛症の病態と治療 : 第2回日本整形外科学会認定リウマチ医研修会 : 東京 (泉ガーデンギャラリー) 11/28, 2004
- 62 中島利博、山崎聡、八木下尚子、土持兼之、西岡久寿樹 : 新規関節リウマチ病因遺伝子シノビオリン-滑膜細胞増殖における小胞体蛋白分解系の意義とその制御- : 第15回日本リウマチ学会関東支部学術集会 : 東京 (大手町サンケイプラザ) 12/4, 2004
- 63 西岡久寿樹 : ハイテク成果のビジネス化戦略 : ハイテク・リサーチ・センターフォーラム2005 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 1/25, 2005
- 64 西岡久寿樹、中島利博 : 関節リウマチの先端的治療に関する研究 : 平成16年度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 研究報告会 : KKR HOTEL TOKYO (東京) 1/31, 2/1, 2005
- 65 西岡久寿樹 : 包括的関節リウマチの先端的研究の進め方 : 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 「公開シンポジウム」 : 都市センターホテル (東京) 2/8, 2005
- 66 西岡久寿樹 : 研究総括 : 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 線維筋痛症の病因・病態に関する分科会 「公開シンポジウム」 : 都市センターホテル (東京) 3/8, 2005

2. 論文発表

- 1 Nakajima T, Aratani S, Nakazawa M, Hirose T, Fujita H, Nishioka K. Implications of transcriptional coactivator CREB binding protein complexes in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 14: 6-11, 2004
- 2 西岡真樹子、秋本美津子、白井千恵、石塚卓也、新井平伊、中村 洋、西岡久寿樹、線維筋痛症の病態と疾患概念. *日本醫事新報* 4177: 10-14, 2004
- 3 Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T. Proteomic Surveillance of Autoimmunity in Osteoarthritis - Identification of Triosephosphate

- Isomerase as an Autoantigen in Patients With Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 50(5): 1511-1521, 2004
- 4 Yudoh K, Nishioka K. Telomerized presenescent osteoblasts prevent bone mass loss in vivo. *Gene Therapy.* 11: 909-915, 2004
 - 5 臼井千恵、新井平伊、西岡久壽樹、線維筋痛症. *感染・炎症・免疫.* 34(2): 56-59, 2004
 - 6 Kato T, Xiang Y, Nakamura H, Nishioka K. Neoantigens in osteoarthritic cartilage. *Curr Opin Rheum.* 16: 604-608. 2004
 - 7 西岡久壽樹. 線維筋痛症、神経内科 (*Neurological Medicine*) 61(3): 229-233, 2004
 - 8 Shan ZZ, Masuko-Hongo K, Dai SM, Nakamura H, Kato T, Nishioka K. A potential role of 15-deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 for induction of human articular chondrocyte apoptosis in arthritis. *J Biol Chem.* 279(36): 37939-37950, 2004
 - 9 S-M Dai, Nishioka K, Yudoh K. Interleukin (IL)18 stimulates osteoclast formation through synovial T cells in rheumatoid arthritis: comparison with IL1 β and tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis.* 63:1379-1386, 2004
 - 10 Kazuo Yudoh, Nguen van Trieu, Hiroshi Nakamura, Kayo Mauko-Hongo, Tomohiro Kato, Kusuki Nishioka. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis :oxidative steress induces chondrocyte telemere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.* 7:R380-R391, 2005

キット

- 発明者：難病治療研究センター西岡久壽樹、加藤智啓
 特許出願公開番号：未定
 公開日：未定
- 3) 出願日：平成15年3月18日
 発明の名称：変形性関節症の検定方法
 発明者：難病治療研究センター西岡久壽樹、加藤智啓
 特許出願公開番号：未定
 公開日：未定
2. 実用新案登録
 特になし
 3. その他
 特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 出願日：平成13年3月29日
 発明の名称：慢性関節リウマチ治療剤
 発明者：難病治療研究センター西岡久壽樹、中島利博
 特許出願公開番号：特開2002-293745
 公開日：平成14年10月9日
- 2) 出願日：平成14年9月26日
 発明の名称：変形性関節症の検定方法及び検定

発生工学手法によるリウマチ治療薬の開発

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教授

研究要旨

われわれは独自に開発したHTLV+トランスジェニック(Tg)マウス、およびIL-1レセプターアンタゴニスト(Ra)欠損(KO)マウスの2つの関節リウマチモデルを用いて、関節炎の発症にはIL-1が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。最近、IL-1Ra-KOマウスでIL-17の産生が亢進していることを見だし、IL-17を欠損させたところ、関節炎の発症が完全に阻止されることを明らかにした。この結果は、IL-17の阻害剤が抗リウマチ薬の有力な候補となることを示すものであり、同様な解析は抗リウマチ薬の探索に有効であると考えられる。本研究ではマイクロアレイにより、関節炎モデルで発現変動の見られる遺伝子を網羅的に探索し、変動のあった遺伝子のKOマウスを作製することにより、病態形成への関与を調べた。その結果、新たに複数の遺伝子が関節炎発症に関与していることがわかった。

A. 研究目的

これまでにHTLV+Tgマウス、およびIL-1Ra-KOマウスを作製し、これらのマウスが関節リウマチによく似た関節炎を自然発症することを見いだした。これらのマウスの関節炎の発症にはT細胞に依存した自己免疫が関与している。また、HTLV+Tgマウスの場合にはIL-1やIL-6などのサイトカインを欠損させると発症が抑制され、TNF α を欠損させても病態に影響を与えないのに対し、IL-1Ra-KOマウスの場合にはTNF α を欠損させることにより、発症を完全に阻止でき、逆にIL-6を欠損させても発症することがわかった。これらの事実から、これらのサイトカインの機能制御を行うことにより関節リウマチをコントロールできることが示唆されると共に、同じ関節炎でも病因によりサイトカイン依存性が異なることがわかった。昨年度はさらにIL-17がIL-1Ra-KOマウスの発症

やコラーゲン誘導関節炎(CIA)の発症に関与していることを示し、このサイトカイン、及びその下流分子が治療のターゲットとして有望であることを示した(Nakae et al, *PNAS*, 2003; Nakae et al, *J. Imm.*, 2003)。本年度はこれら2種類の関節リウマチモデルを用い、TNF α やIL-17の作用機構について詳細な解析を行う(Horai et al, *J. Clin. Invest.*, 2004)と共に、新たな治療ターゲットを見つけるために、マイクロアレイを用い、関節での発現遺伝子の網羅的解析を行った。

B. 方法

HTLV+Tgマウス、IL-1Ra-KOマウスは我々が作製したものをを用いた(Iwakura et al, *Science*, 1991; Horai et al, *J. Exp. Med.*, 2000)。いずれのマウスもBALB/cAマウスに8世代以上戻し交配し、実験に供した。マイクロアレイによる遺伝子発

現解析はは関節よりmRNAを調製し、アフィメトリックス社のGeneChipにより行った。IL-17-K0マウスはIL-17遺伝子のエクソン1, 2をneo遺伝子と置換して作製した(Nakae et al, *Immunity*, 2002)。

(倫理面への配慮)関節リウマチ患者の遺伝子発現プロファイルを調べることについては、東京大学医科学研究所倫理委員会の承認を得た。また、遺伝子操作マウスについては、東京大学医科学研究所組み換えDNA実験安全委員会ならびに動物実験委員会の承認と指針に基づいて取り扱った。

C. 結果・考察

1. IL-1Ra-K0、HTLV+Tg、コラーゲン誘導関節炎(CIA)などの関節炎モデルを用い、TNF α およびIL-17の病態形成における役割を解析した。その結果、いずれもT細胞の活性化、自己免疫の発症に関与していることがわかった(Horai et al, *J. Clin. Invest.*, 2004; Ishigame et al, *Proceedings of Ernst Schering Workshop*, in press)。
2. マイクロアレイ解析の結果、HTLV+TgあるいはIL-1Ra-K0マウスで共通に発現亢進が見られたものが、200あり、このうち30遺伝子は新規遺伝子であった。現在、これらの遺伝子についてノックアウトマウスを作製し機能解析を進めている。このうち、樹状細胞で発現しており、自然免疫に関与していると考えられる遺伝子のK0マウスではCIAの発症が押さえられ、別の自然免疫に関与すると考えられる遺伝子のK0マウスでは関節症の自然発症が見られた。いずれも新たな関節炎治療のターゲットになりうると考えられる。
3. RA患者の抗TNF α 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-K0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すると共に、抗TNF治療感受性、非感受性患者の発現パターンと比較することを計画している。テーラーメイド医療への応用を計る。

D. 結論

我々が開発した独自のモデルをマイクロアレイで解析することにより、病態形成に関与する可能性のある遺伝子を多数同定した。そのうちいくつかの遺伝子について欠損マウスを作製し、これらの遺伝子が病態形成に関与することを明らかにした。これらの遺伝子は関節リウマチの新たな治療ターゲットとなる可能性が高い。

E. 研究発表

- Kobari, Y., Masaki, Y., Setoguchi, K., Zhao, W., Komagata, Y., Kawahata, K., Iwakura, Y., and Yamamoto, K. T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restricted to common clonotypes during disease progression. *Int. Immunol.*, 16, 131-138 (2004).
- Ishihara, K., Sawa, S. I., Ikushima, H., Hirota, S., Atsumi, T., Kamimura, D., Park, S. J., Murakami, M., Kitamura, Y., Iwakura, Y., and Hirano, T. The point mutation of tyrosine 759 of the IL-6 family cytokine receptor gp130 synergizes with HTLV-1 pX in promoting rheumatoid arthritis-like arthritis. *Int. Immunol.*, 16, 455-465 (2004).
- Joosten, L. A. B., Smeets, R. L., Koenders, M. I., van den Bersselaar, L. A. M., Helsen, M. M. A., Oppers-Walgreen, B., Lubberts, E., Iwakura, Y., van de Loo, F. A., J., and van den Berg, W. B. IL-18 promotes joint inflammation and induces IL-1 driven cartilage destruction. *Am. J. Pathol.*, 165, 959-967 (2004).
- Saito, T., Okumura, A., Watanabe, H., Asano, M., Ishida-Okawara, A., Sakagami, J., Sudo, K., Hatano, Y., Abo, T., Iwakura, Y., Suzuki, K., and Yamagoe, S. Increase of hepatic NKT cells in LECT2-deficient mice contributes to severe Concanavalin A-induced hepatitis. *J. Immunol.*, 173, 579-585 (2004).
- Umemura, M., Kawabe, T., Shudo, K., Kidoya, H., Fukui, M., Asano, M., Iwakura, Y., Matsuzaki, G., Imamura, R., and Suda, T. Involvement of

- IL-17 in Fas ligand-induced inflammation. *Int Immunol.* **16**, 1099-1108 (2004).
- Kagiwada, K., Chida, D., Sakatani, T., Asano, M., Nambu, A., Kakuta, S., and Iwakura, Y. *IL-6*, but not *IL-1*, induction in the brain downstream of Cox-2 is essential for the induction of febrile response against peripheral IL-1 α . *Endocrinology*, **145**, 5044-5048 (2004).
- Hata, H., Sakaguchi, N., Yoshitomi, H., Iwakura, Y., Sekikawa, K., Azuma, Y., Kanai, C., Moriizumi, E., Nomura, T., Nakamura, T., and Sakaguchi, S. Distinct contribution of IL-6, TNF- α , IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J. Clin. Invest.*, **114**, 582-588 (2004).
- Yoshimoto, T., Okada, K., Morishima, N., Kamiya, S., Owaki, T., Asakawa, M., Iwakura, Y., Fukai, F., and Mizuguchi, J. Induction of IgG2a class switching in B cells by IL-27. *J. Immunol.*, **173**, 2479-2485 (2004).
- Park, S. J., Nakagawa, T., Kitamura, H., Atsumi, T., Kamon, H., Sawa, S., Kamimura, D., Ueda, N., Iwakura, Y., Ishihara, K., Murakami, M., and Hirano, T. IL-6 regulates *in vivo* dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J. Immunol.*, **173**, 3844-3854 (2004).
- Horai, R., Nakajima, A., Habiro, K., Kotani, M., Nakae, S., Matsuki, T., Nambu, A., Saijo, S., Kotaki, H., Sudo, K., Okahara, A., Tanioka, H., Ikuse, T., Ishii, N., Schwartzberg, P. L., Abe, R., and Iwakura, Y. TNF α is crucial for the development of autoimmune arthritis in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, **14**, 1603-1611 (2004).
- Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Mastuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., and Iwakura, Y. The role of TNF α and IL-17 in the development of excess IL-1 signaling-induced inflammatory diseases in IL-1 receptor antagonist-deficient mice. In "Cytokines as Potential Therapeutic Targets for Inflammatory Skin Diseases", (eds, R. Numerof, C. A.

Dinarelo, and K. Asadullah), *Ernst Schering Research Foundation Workshop*, 2004, in press.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし