

スファチジン酸の視床内投与モデルが特異的なものかを検討した。また、リゾホスファチジン酸の視床内投与による過敏現象に対する薬物効果として、モルヒネの効果について評価した。

B. 研究方法

1) 実験動物

実験には全て ddY 系雄性マウス 4 週齢 (21-24g) を使用した。マウスは、恒温 (22 ± 2 °C)、恒湿 (55 ± 5 %) の部屋で、12 時間ずつの昼夜自然管理下で飼育し、水道水及び一般実験用の固形飼料 (MF, オリエンタル酵母, Tokyo) を自由に摂取させた。

2) 使用薬物

LPA (Avanti Polar-Lipids) (10 nmol/3 µL) は 0.25% メタノール含有人工脳脊髄液 (ACSF : NaCl 125 mM, KCl 3.8 mM, CaCl₂ 2.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 26 mM, Glucose 10 mM) に溶解して用いた。ペントバルビタールナトリウムは Nacalai Tesque (Kyoto, Japan) から購入したものをを用いた。

3) 電気刺激誘発性鳴啼試験法 (Electrostimulation-induced Vocalization 試験法)

試験はペントバルビタール (50 mg/kg) 麻酔下で行った。EV 試験法では、ニューロメーター (NEUROMETER CPT/C, Neurotron, Incorporated) を用いたトリガーポイント電気刺激による鳴啼応答を評価する。まず、電極 (直径 1 mm の導線に直径 1.5 mm 程度になるようにハンダを球状につけたもの) の先に通電用のゲル (GOLDTRODE ELECTRODE) を少量 (電極の先の球状の部分で擦り取れる程度) 塗り、右後肢に設置した。反応は、電気刺激時の鳴啼応答を指標とした。3 秒間電気刺激を行い、反応があった場合は次の電気刺激を行うまで 5 分以上間隔をあけた。

4) 機械触覚刺激誘発性疼痛試験法 実験の前に、実験の環境に慣れさせ侵害刺激に対する正確な行動を評価するため、マウスを網の上に置き、上からケージをかぶせ、30 分以上実験と同じ環境下に置いて adaptation をかけた。測定には Transducer Indicator Model 1601 (ISIS) を用い、網の上に置いたマウスの右後肢足蹠にフィラメントを押しつけ、機械刺激からの逃避反応を起こす閾値 (Paw Withdrawal Threshold; PWT) を測定した。実験には、正常な動物で 10-12g の閾値になる程度の刺激を行い、組織損傷を防ぐために Cut-off gram を 20g

に設定した。

5) LPA, LPS の視床投与法

ペントバルビタール (50 mg/kg) 麻酔下、マウスを脳固定器に設置した後、頭頂部の皮膚を切開し、頭蓋骨を露出させた。オペ用ドリルを用いて直径 1.0 mm 程度のわずかな穴を開け、そこにマイクロインジェクター (投与針 30G) を挿入し、右側視床 (視床外側腹側核) 部位に固定した (Bregma より -0.94 mm 前方、右側 1.0 mm、深さ 3.0 mm)。LPA はシリンジポンプを用いて流速 0.5 µL/min で投与し、逆流を防ぐために、さらに 10 分間静置した後インジェクターをゆっくりと戻し、最後に切開部位を縫合した。対照群として、等量の ACSF を同様に右側視床内投与した。

C. 研究結果

1. LPA 視床投与誘発性疼痛過敏評価

LPA (10 nmol) を右視床領域に投与し、熱刺激誘発性疼痛閾値変動を観察したところ、投与 1 日後において、過敏応答が観察された。この過敏応答は、投与 3 日後においても観察されたが、7 日後には正常閾値にまで回復していた。さらに、機械刺激誘発性疼痛試験法においても、投与 1, 3 日後にはアロディニア現象を示したにもかかわらず、投与 7 日後には、完全に消失していた。従って、これまでに、EV 試験法において観察された過敏現象が熱や機械性刺激誘発反応に対しても再現を取ることができた。

2. LPS 視床投与誘発性疼痛閾値上昇

起炎物質であるリポポリサッカライド (LPS, 10 µg) を同様に視床領域に適用したところ、投与 1 日後において EV 試験における 2000Hz (A-beta 線維) 刺激閾値の上昇が観察された。さらに、熱刺激並びに機械刺激誘発性侵害反応閾値も上昇した。従って、LPS は LPA とは異なり、鈍麻反応を示した。このことはまた、間接的ではあるが、LPA による過敏現象には、炎症反応は関係しないものと思われる。

3. LPA 視床投与誘発性ミクログリア活性化

LPA (10 nmol) の視床投与 1 日後において、IBA1 染色によりミクログリアの形態学的変調ならびに数を評価したところ、投与領域でミクログリア細胞の形態が静止型から活性型に変化した。また、染色細胞数も増加していた。一方、その反対側及び溶媒投与群においては活性型ミクログリア細胞や細胞数の増加も観察されなかった。従って、この活性化が疼痛過敏に関与する可能性が大きく示唆された。

4. LPA 視床投与誘発性疼痛過敏に対する薬物

効果

LPA 投与一日後の過敏現象は、モルヒネを試験の30分前に適用することで、熱刺激誘発性の過敏現象に対しては、対照群と同程度、あるいはそれ以上の効力で鎮痛効果を発揮した。今後、このモルヒネ鎮痛効果の作用機序について検討する予定である。

D. 結論

- 1) LPA 視床内適用により、A 線維反応の過敏現象とともに、人が感じ得る痛みである機械性、熱性刺激に対しても、過敏応答が観察された。
- 2) 起炎物質 LPS では過敏応答は観察されなかったことから炎症反応は中枢性疼痛過敏現象には関係ない可能性が示唆された。
- 3) LPA 投与により神経因性疼痛に関連性のあるミクログリアの活性化が観察され、そのメカニズム解明の大きな手がかりを得た。
- 4) LPA 誘発性過敏現象にモルヒネが有効であることから、中枢性疼痛治療に対する一つの基礎的手がかりを得ることができた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

原著論文

1. Rashid MH and UEDA H; Pre-injury administration of morphine prevents development of neuropathic hyperalgesia through activation of descending monoaminergic mechanisms in the spinal cord in mice. *Molecular Pain* 2005 Jun 3;1(1):19
2. Takayama N and UEDA H; Morphine-induced overexpression of prepro-nociceptin/orphanin FQ in cultured astrocytes. *Peptides*. 2005 Dec;26(12):2513-7. Epub 2005 Jun 28.
3. Matsumoto M, Inoue M, Ueda H; NSAID zaltoprofen possesses novel anti-nociceptive mechanism through blockage of B2-type bradykinin receptor in nerve endings. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 5; [Epub ahead of print]

総説

1. UEDA H; Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms.; *Pharmacol Ther*. 2006 Jan;109(1-2):57-77. Epub 2005 Jul 15

邦文

著書(分筆含む)

1. 植田弘師、高山尚子：「ペプチド系神経伝達物質を列挙し、その生合成経路、分解経路、生理活性を説明できる。」、第4巻生物系薬学 II. 生命をミクロに理解する、日本薬学会編、東京化学同人、2005年、pp294-297
2. 植田弘師※、高山尚子：「アセチルコリンの生合成経路、分解経路、生理活性を説明できる。」、第4巻生物系薬学 II. 生命をミクロに理解する、日本薬学会編、東京化学同人、2005年6月20日、pp298-301
3. 植田弘師、濱邊和歌子：「オピオイドレセプターとGタンパク質」、生物薬科学実験講座、第7巻情報伝達物質、[II] シグナル伝達系と細胞機能、東京廣川書店、2005年、pp323-329
4. 植田弘師：「オピオイドの分子薬理」、オピオイド、克誠堂出版、2005年、pp3-10

総説

1. 植田弘師、久保慎司：オピオイド研究の最近の進歩：ファルマシア：2005年：41(3) p215-220
 2. 植田弘師、木口倫一、山口明日香：リゾホスファチジン酸誘発性神経因性疼痛、ペインクリニック：2005年；26(4)；p509-515
 3. 植田弘師、松本みさき：神経因性疼痛の分子基盤、CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊：2005年：23(3)：p250-251
 4. 木口倫一、植田弘師：疼痛と受容体3 リゾホスファチジン酸受容体、治療学：2005年；39(8)；p40(820)-42(822)
 5. 植田弘師：痛みはなぜ起こるか、サイエンスウェブ：2005年；2(2)；p72-75
 6. 植田弘師：傷害性神経因性疼痛誘発を担うリゾホスファチジン酸、日薬理誌：2006年3月；127(3)；p161-165
- ### G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
出願中
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

分担研究者 浦野房三 長野県厚生連篠ノ井総合病院リウマチ科主任医長

研究要旨

当院人工腎センターで透析を受けている患者に対し、2004年および2005年の2回にわたって、線維筋痛症の頻度を調査した。アンケートに回答した患者173例中、線維筋痛症と診断した症例数は71例（41%）であった。

1、線維筋痛症を合併した透析患者において、内分泌学および免疫学に関する調査を行った。測定項目はIGF-1、IGFBP-3、MMP-3、および、MMP-9である。測定対象は主に50代から60代の女性患者である。1群は線維筋痛症を有する透析患者、2群は線維筋痛症を有しない透析患者、3群は健常者。1群と2群間ではいずれも有意差はみられなかった。しかし、IGFBP-3が健常者に比して、いずれの群も高値をしめた。また、MMP-3は両群とも健常者に比して高い値を示しており、骨関節炎を生じやすい病態が顕著であることが推測された。そのため、二次的に線維筋痛症が生ずる可能性も考慮する必要がある。

2、臨床病態に関して各科の診療録を調査し、患者自身が臨床的に如何なる負荷を受けているかを検討した。慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症などが両群で多数をしめていたが、両群での分布には有意差はなかった。手術の既往歴では胸腹部婦人科手術は線維筋痛症を合併した群では高頻度であり、また、整形外科およびリウマチ性疾患の既往歴の頻度では腱鞘炎・附着部炎、関節炎および関節症、そして、頸椎捻挫・脊椎疾患が高かった。

A. 研究目的

当院人工腎センターで透析を受けている患者に対し、2004年および2005年の2回にわたって、線維筋痛症の頻度を調査した。アンケートに回答した患者173例中、線維筋痛症と診断した症例数は71例（41%）であった。透析年数が長期になるに従い、線維筋痛症の合併頻度が増加している。今回、透析患者における線維筋痛症について、内分泌学および免疫学に関する調査を施行した。

GH(growth hormone、成長ホルモン)は下垂体前葉から分泌され、成長促進作用、代謝作用を発揮するホルモンである。GHの作用を媒介する物質がIGF-I (insulin-like growth factor-I、インスリン様成長因子-I)と呼ばれ、肝などで産生される。また、IGF-1は主にGH分泌の評価の指標として用いられる。線維筋痛症ではIGF-1あるいはIGFBP-3 (insulin-like growth factor binding protein-3、インスリン様成長因子結合蛋白3型)が低値を示すという報告があり、病勢の指標となる可能性がある。

一方、長期の透析患者においてMMP-3(Matrix

Metalloproteinase-3)の増加が報告されている。長期間の透析患者でMMP-3が高値を示す場合は臨床病態と関連している可能性が考えられる。長期間、透析を受けている患者で、MMP-3が高値を示す場合は線維筋痛症の基礎に、多発性附着部炎あるいはアミロイド関節症を合併している可能性も考えられ、透析患者の疼痛を各方面から評価することにより、疼痛治療の方向性が見いだせる可能性を検討した。

B. 研究方法

測定項目はIGF-1、IGFBP-3、MMP-3、および、MMP-9 (Matrix Metalloproteinase-3)である。線維筋痛症の病勢の解析のために、測定対象は女性患者のみとし、年齢は主に50代から60代とした。調査対象は3群からなり、1群は線維筋痛症を有する透析患者、2群は線維筋痛症を有しない透析患者、3群は健常者（人間ドック受診者）である。

IGF-1はRIA固相法、IGFBP-3はRIA2抗体法、MMP-3はLTIA、そして、MMP-9はペルオキシダーゼ標識マウス抗ヒトMMP-9モノクローナル抗体

を用いた測定を施行した。また、臨床病態に関して各科の診療録を調査し、患者自身が臨床的に如何なる負荷を受けているかを検討した。

倫理面への配慮に関しては、人権擁護上あらかじめ研究目的の説明を文書で行い、個人情報に流出などに注意を払い、これらの検査により不利益を受けることがないようにとり計らうこと、また、測定結果の報告を行うことに関して了解を得た。

C. 研究結果

1群の症例数は20例、2群は18例、3群は16例であった。平均年齢は1群が59.4歳、2群が58.7歳、3群が58.8歳であり、平均年齢は群間で統計学的に有意差はなかった。透析期間は1群が19.5年、2群が7.6年で有意に1群が長かった($p=0.0305$)。

測定されたIGF-1の平均値は1群が163.95 ng/ml、2群が207.222 ng/ml、対照群171.75 ng/mlであり、1群と2群間では有意差は見られなかったが($p=0.1114$)、3群とはそれぞれ有意差がみられた($p=0.0191$ 、 $p=0.0032$)。IGFBP-3の平均値は1群が $3.964 \mu\text{g/ml}$ 、2群が $4.076 \mu\text{g/ml}$ 、3群が $2.507 \mu\text{g/ml}$ であり、1群と2群間では統計学的に有意差は見られなかったが($p=0.4926$)、1群および2群とも3群に比して有意に高値であった($p=0.0150$ 、 $p=0.0032$)。MMP-3の平均値は1群が204.38 ng/ml、2群が172.189 ng/ml、3群が36.95 ng/mlであり、1群と2群では有意差は見られなかった($p=0.2877$)。一方、1群および2群とも3群とは有意差がみられた(いずれも $p<0.0001$)。MMP-9の平均値は1群が45.7 ng/ml、2群が54.611 ng/ml、3群が37.562 ng/mlであり、1群と2群では統計学的に有意差はなかった($p=0.5282$)。2群と3群では有意差がみられたが($p=0.0333$)、1群と3群では有意差がなかった($p=0.5445$)。

線維筋痛症を有する透析患者の測定値を用いて、IGF-1、IGFBP-3、MMP-3、MMP-9、年齢、および、透析年数との相関行列を計算すると、IGF-1とIGFBP-3で相関係数が0.671、年齢とIGF-1が-0.483、そして、年齢とIGFBP-3が-0.486と有意の相関がみられた。その他には有意の相関がみられた組み合わせはなかった。

臨床病態の検討で、透析の原因となった腎疾患について、比較検討をおこなった。慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症などが両群で多数をしめていたが、両群での分布には有意差はなかった($p=0.5464$)。既往歴および合併症の出現頻度は副甲状腺機能亢進症、あるいは、悪性腫瘍などは1群で高頻度であったが、統計的には有意ではなかった。手術の既往歴について頻度を検討した。胸腹部婦人科手術は1群で高頻度であり、統計的に有意差がみられた($p=0.0004$)。整形外科およびリウマチ性疾患の既往歴の頻度では腱鞘炎・付着部炎($p=0.0004$)、関節炎および関節症($p=0.0086$)、そして、頸椎捻挫・脊椎疾患($p=0.0058$)が2群に比し、1群で高かった。

D. 考察

線維筋痛症を有する透析患者と有しない透析患者にたいして、内分泌学および免疫学的検査として、IGF-1、IGFBP-3、MMP-3、そして、MMP-9の測定を試みた。両群ではいずれも有意差はみられなかった。しかし、IGFBP-3が健常者に比して、いずれの群も高値をしめした。一般に線維筋痛症の患者はGHの分泌が充分ではなく、GHに関連したIGF-1あるいはIGFBP-3が低値を示すといわれている。他方、透析患者ではIGF-1およびIGFBP-3が健常者よりも高値を示すと報告されている。相反する病態を比較して考えると、人工透析による影響が高度に出現していることが考えられる。統計学的には有意ではなかったが、線維筋痛症を有する群のIGF-1は有しない群に比して低い傾向がみられた($p=0.1114$)。

また、MMP-3は両群とも健常者に比して高い値を示しており、骨関節炎を生じやすい病態が顕著であることが推測された。また、骨関節の障害が出現することにより、二次的に線維筋痛症が生ずる可能性も考慮する必要がある。

既往歴などの統計解析から、手術歴あるいは整形外科およびリウマチ科的疾患が線維筋痛症を有する群に多いことがわかり、メカニカルストレスが線維筋痛症の病態をより悪化させている可能性が示唆された。透析患者においては腎疾患以外の臨床病態が疼痛に関与していることが推測される。

E. 結論

線維筋痛症を有する透析患者、および、線維筋痛症を有しない透析患者に対して、内分泌学のおよび免疫学的検査として、IGF-1、IGFBP-3、MMP-3、そしてMMP-9を測定し比較した。線維筋痛症を有する透析患者に特有の異常はみられなかった。しかし、透析患者全体ではIGFBP-3、および、MMP-3が高値を示し、健常者との比較で有意差が見られた。

F. 健康危険情報

特に問題となる事例はなかった。

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 浦野房三、小野静一、鈴木貞博：線維筋痛症に準じた治療が奏効した外陰部痛の症例：第49回日本リウマチ学会、パシフィコ横浜、横浜、4/20、2005
2. 浦野房三、小野静一、松井俊通、鈴木貞博、田村克彦、長沢正樹：透析患者における線維筋痛症-メカニカルストレスからみた解析-：第17回中部リウマチ学会、朱鷺メッセ、新潟、9/3、2005
3. 浦野房三、小野静一、松井俊通、鈴木貞博：Ankylosing tarsitis の症例：第15回日本脊椎関節炎（AS）研究会、大阪大学、大阪、9/10、2005

2. 論文発表

1. 浦野房三：線維筋痛症とその広がり．治療 87:1300-1303、2005
2. 浦野房三、小野静一、鈴木貞博：頸椎外傷の既往歴を有する線維筋痛症．中部リウマチ 2:116-117、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

線維筋痛症の画像診断に関する研究

分担研究者 福田 国彦 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座教授
研究協力者 西岡真樹子 東京慈恵会医科大学 放射線医学講座助手

研究要旨

線維筋痛症の主症状である多様な骨格筋の痛みを主体とした慢性疼痛について、その病態は未だ明らかとされていない。唯一の診断基準が圧痛点となっている。そのため、実際の診断がつくまでに複数の医療機関や他科を受診し、器質的疾患のスクリーニングも含めて、疼痛部位の単純X線撮影、Computed Tomography (CT)やMagnetic Resonance Imaging (MRI)、場合によっては血管造影など様々な検査が行われている。しかしながら、いずれの検査においても有意な所見が認められないのが実態で、尚一層、診断や治療方針に苦慮する症例が大半である。

しかしながら、近年、大脳半球高次機能を中心とした中枢性の疼痛経路が主症状に大きく起因していることが推測されてきており、かつ、画像診断の分野において、線維筋痛症を含めた慢性疼痛を対象とした脳実質の研究が徐々に報告されてきている。

当施設の多検出型SPECT(Single photon emission CT)を用いて、今後、PETや高感度かつ高分解能の画像評価が得られるようになってきている。今回当施設で行った症例では、この多検出型SPECTを利用して痛みの中核と言われる視床を中心とした脳血流を定量評価し、今後診断に有用な検査の1つになりうると考えられたため、症例をかさね有用性を検討する。

A. 研究目的

核医学の分野において、シンチカメラおよびデータ処理装置などの検査装置の性能が向上し、多検出型Single Photon Emission CT(SPECT)が開発され、高感度かつ高分解能の画像評価が得られるようになってきている。また、線維筋痛症を含めた慢性疼痛を対象とした報告はごくわずかに散見される^{1) 2)}のみであり様々な検討課題がある。そこで我々は、多検出型SPECTを利用し、痛みの中核と言われる視床を中心とした脳血流定量評価を行い、線維筋痛症の確定診断に結びつける画像診断法を検討していく。

B. 研究方法

臨床症状より線維筋痛症と診断された25症例を対象とした。成人1人あたりの撮影に必要な放射線核種^{99m}Tc-ECDを静脈注射後、撮影は2回行った。1回目は、300MBqを急速静注し、1分40秒間安静臥床にて脳血流定量画像データの収集を行い、その後、残量を静注し、2回目は約1時間経過後に安静臥床のも

と20分間、定性画像データ収集を行った。データ解析には^{99m}Tc-ECDを用いたPatlakプロット法に基づいた測定法と3DSRTを行った。検査にあたり、被験者には当施設の倫理委員会による規定要綱に基づき、その内容を説明し同意を得た。

C. 結果

30症例中17症例で視床を中心とした領域に定量解析にて血流の低下が認められた。7症例は血流低下を認めず、5症例は大脳の広範囲な血流の低下が認められた。

D. 考察

脳血流シンチグラフィは方法論が確立されている唯一の大脳の動態機能検査である。脳神経変性疾患の場合は、視床のみならず、大脳半球や小脳半球の広範囲な血流低下が生じている。また、脳腫瘍や脳血管性疾患の場合はCTやMRIなどの他のモダリティーで異常が認められる部位に一致した局所の血流低下が認められる。今回、われわれが研究を行った線維筋痛症の場合は、視床の血流低下を主体

とする所見が認められ、かつ、同部位は他のモダリティーでは異常が指摘できなかった。症例によっては、対側の大脳半球皮質血流低下も同時に認められた。これは、疼痛経路がなんらかの形で脳実質内全般に生じていることを示唆した。また、現在脳血流シンチグラフィの適応となっている他の疾患との鑑別にもなりうると考えられた。

E. 結論

従来行われていたCTやMRIで捉える事のできなかった痛みの中樞である視床の異常を、脳血流SPECTにより指摘することが可能であった。脳血流シンチグラフィ検査は線維筋痛症の診断に有用な検査の1つになりうると考えられた。今後、症例数を増やし、脳実質内疼痛経路の評価の1つなると推測されているPET(positron emission tomography)やfMRI(functional MRI)に結びつく評価法の確立をすすめていく。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

1)西岡真樹子:ケーススタディ:線維筋痛症コンセンサスカンファレンス(2006.3)

厚生労働省科学研究補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

本邦線維筋痛症患者の日常生活動作機能(ADL)、生活の質(QOL)を中心とした実態に関する研究

分担研究者 松本 美富士 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科教授
研究協力者 前田 伸治 名古屋市立大学大学院臨床分子内科学臨床研究医
玉腰 暁子 名古屋大学大学院予防医学/医学推計学・判断学助教授
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長

研究要旨

線維筋痛症(FM)は、実際は比較的頻度が高いにも関わらず、本邦では十分に認知されたリウマチ性疾患ではなく、適切な医学的管理が行われているとはいえない。さらに、原因不明であり、難治性病態であるため患者の日常生活動作機能(ADL)、生活の質(QOL)は著しく低下していることが欧米症例から示されている。そこで、本邦 FM 患者の実態を明らかにするために、確定診断のなされている本邦 FM 患者の ADL, QOL の調査を実施した。

本邦 FM 患者は多彩な身体的、精神的症状のため関節機能以外の ADL は極めて低く、日常生活に強い障害がみられ、身体的・精神的 QOL も明らかに低く、身体的 QOL の低下がより目だっていた。リウマチ性疾患として、活動性を有する RA 患者に匹敵する病状にあり、比較的強い抑うつ症状を伴っていた。今後、ADL, QOL を規定する要因について検討が必要である。

A. 研究目的

線維筋痛症(FM)は欧米では比較的頻度の高いリウマチ性疾患であり、疫学像、臨床像などその実態は明らかにされている。しかしながら、本邦ではこれまで極めてなじみのない疾患であるため、その疫学像を含めた実態は不明であった。本研究班では本邦 FM の疫学調査を過去3年間にわたって実施し、FM は本邦でも決してまれではなく、欧米の有病率に近い有病者数の存在することを推計した。そこで、本邦 FM 患者の実態をさらに明らかにするため、患者評価に基づいた ADL, QOL 調査を実施した。

B. 研究方法

調査対象は NPO 法人線維筋痛症友の会(橋本裕子理事長) 会員のなかで、今回の実態調査の協力を文書による同意の得られた 252 名に対して自記式調査票の郵送方式によるアンケート調査を実施した。回収率は 92.5% (233/252 例) であった。会員のなかには FM の診断が確定していないものも含まれていたため、現在の病状に対する担当医の

診断名の確認(病名の質問票への記載)とともに FM 疫学調査用のための質問票(London Fibromyalgia Epidemiological Study Questionnaire; LFESQ)により診断の妥当性の確認を行い、担当医の診断名ならびに LFESQ の両者陽性者 151/233 例(64.8%)のみを解析対象とした。

調査内容は ADL の指標として mHAQ、および厚生労働省慢性疲労症候群(CFS)調査研究班作成の ADL を指標に疲労・倦怠感の程度を評価するための尺度である PS (Performance Status) score (0~9) を用いた。QOL 評価には QOL の包括的尺度である日本語版 SF-36 (Version 2) を用いた。さらに、関節リウマチ (RA) に準じた疾患活動性の絶対的評価として DAS (disease activity score) 28 を用い、またうつ症状の評価には Zung self-rating depression scale (SDS) を用いた。

これら調査にあたって本邦文部科学省・厚生労働省「疫学調査に関する倫理指針」を遵守し、主任研究者の所属する組織の生命倫理委員会の承認をえて実施した。回答締切期限に未到着者に対して、督促は行わず、回答は無記名記載とした。調

査対象者の名簿管理は外部ネットとの接続のない専用パソコンで管理が行われた。

C. 研究結果

本邦FM患者の関節機能からみたmHAQによるADLの評価は、最も機能障害の程度の低い「0」に相当するものが17.2%であり、最も機能障害の高い「3」に相当するものはわずか0.7%であった。残り82.1%は種々の程度の関節機能の低下によるADL障害を示しており、平均値は 0.77 ± 0.74 であった。すなわち、本邦FM患者の関節機能評価からのADLの状況は比較的良好な結果が得られ、関節リウマチ(RA)とは異なって、関節機能は比較的保持されていることを示していた。しかし、総合的なADLの評価として、身体的・精神的疲労・倦怠感の程度から評価することのできるPS scoreを用いて検討してみると、日常生活に支障のないPS score 0~2が13.1%のみであるのに対して、日常生活に支障をきたすPS score ≥ 3 が残り86.9%が占めており、半数以上(54.5%)が通常の社会生活や軽作業がまったく不可能なPS score ≥ 7 の疲労度を呈し、平均のPS scoreは 6.0 ± 2.4 とその疲労・倦怠感はかなり激しいものであった。また、終日臥床の状態であるPS score 9は11.7%にもみられた。このようにmHAQとPS scoreによるADL障害度の解離はmHAQが関節機能の低下が主たる評価の対象となるRA患者用であるのに対して、PS scoreは身体的・精神的側面からの総合的評価の尺度であるためであろう。

次に、本邦FM患者のQOL評価の結果は、SF-36による包括的QOL評価は日本人を対象とした国民標準値を50とした場合、各下位尺度である身体機能(PF) 20.0 ± 17.3 (-11.7-58.7)、日常生活役割機能(身体)(RP) 16.7 ± 15.0 (1.7-56.2)、体の痛み(BP) 30.9 ± 7.1 (21.2-50.2)、全体的健康感(GH) 29.2 ± 9.0 (15.4-62.4)、活力(VT) 31.1 ± 9.4 (19.5-62.6)、社会生活機能(SF) 22.0 ± 14.0 (4.5-57.1)、日常生活役割機能(精神)(RE) 28.2 ± 16.5 (5.6-56.6)、心の健康(MH) 37.0 ± 13.1 (11.9-65.1)であり、すべての尺度が国民標準値より2SD~4SDも低かった。とくに、PF, RPが著しく低い測定値を示していた。一方、FMの中心症状であるBPのQOL尺度は予想以上

に保たれており、疼痛に対する受容がある程度なされていることが推測された。しかし、全体的にみてもFM患者では身体的健康感とともに精神的健康感も傷害され、より身体的QOLが低下した状況にある。

FMではしばしば関節痛、こわばりを自覚することから、RAと比較してみるために、RAの絶対的疾患活動性評価法であるDAS28による評価を行った。その平均値 4.7 ± 1.0 (2.0-6.0)であり、RAのhigh disease activityとされるDAS28 >5.1 は41.3%にも存在し、low disease activityのDAS28 <3.2 はわずか6.7%であった。残り52.0%がmoderate disease activityの基準である $3.2 \leq \text{DAS28} \leq 5.1$ であった。すなわち、FM患者はRAとは異なって、関節腫脹、赤沈値の亢進またはCRPの上昇を伴わないにも関わらず、かなり活動性の高いRAに匹敵する病態をあると考えられた。

さらに、FM患者では高い頻度で抑うつ症状を自覚することが知られているが、本邦FM患者の抑うつ症状の状況を検討するため、Zungのうつ状態評価尺度を用いてうつ症状の評価を行った。その平均値は 53.4 ± 10.5 (29-77)であり、軽度ないし中等度のうつ症状を呈しており、うつ症状のみられないもの(<40)はわずかに15人(10.5%)のみであり、残りの多くは中等度のようつ症状を自覚していた。

D. 考察

本研究班により、FMは本邦でも比較的頻度の高い特異なりウマチ性疾患であることが明らかされながら、本邦では医療側でさえ未だなじみの低い疾患である。本邦FM患者は必ずしも適切な医療の管理化におかれているとは考えがたい。欧米のこれまでのFM患者の疫学像を含めた実態については多くの検討がなされており、難治性病態であるため、いずれの報告もADL, QOLが著しく障害されていることが示されている。本邦FM患者の実態がこれまでまったく不明であったが、本研究班により各種疫学調査が実施され、本邦FMの有病率は欧米に近い頻度であることを明らかにしてきた。しかし、医療機関・リウマチ登録医調査からFMの診断がなされている患者は極めて少な

く、多くの患者は診断不明、他疾患と扱われているとか、あるいは異常なしとされていることが推測される。このような背景であるため本邦 FM 患者の ADL, QOL は一層、低いことが推測される。この点を明らかにするために今回 FM 確実例について、ADL, QOL 調査を行った。

FM でも関節痛を自覚することから、RA 患者の関節機能の ADL 指標として広く用いられている mHAQ による評価と身体的・精神的疲労による ADL 評価である CFS 患者用の PS score による評価との間に解離がみられたが、FM では運動器の疼痛・こわばり以外に多彩な身体、精神・神経症状を呈することより mHAQ では過小評価にならざるを得ない。身体的・精神的両面から総合的に ADL を評価する必要がある。FM 患者の ADL 評価には PS score からみた評価がむしろ適切であり、CFS 患者に匹敵するほどの著しい ADL の低下がみられた。一方、FM の関節症状の程度を RA 患者と比較するために RA の疾患活動性指標である DAS28 による評価を行ったが、FM では関節腫脹や赤沈の亢進がないにもかかわらず、中等度から高い活動性の RA に相当する関節症状を訴えていることが閉めされた。

FM 患者では高い頻度で抑うつ症状を訴えることが知られており、本邦 FM 患者でも 60.5% に抑うつ徴候を認めている。抑うつ徴候は患者の ADL, QOL に大きく影響を与えるが、FM 患者の抑うつ徴候の程度を検討するために Zung self-rating depression scale (SDS) で評価を行った。約 90% 近くが何らかの抑うつ症状を有しており、半数以上が中等度の抑うつ症状を呈し、FM 患者では抑うつ状態にあり、ADL, QOL に大きく影響を与えていることが推測される。QOL 評価は一般人と比較するために、総括的評価である SF-36 を用いた、FM 患者は 8 つの下位尺度のいずれの項目も国民補標準値に比して -1SD 以下に低い score を示し、QOL が障害されている。なかでも、身体機能および日常生活役割機能（身体的）において -3SD 以下の QOL であり、疼痛や精神的な QOL は比較的保たれていた。すなわち、FM 患者では抑うつ症状は高い頻度で認めるが、QOL の障害は主として身体面であり、精神面での QOL の障害は低いことで

あった。この差異がうつ病と異なる重要な点である。以上、本邦 FM 患者の ADL, QOL の評価を行って、いくつかの実態、特徴が明らかにされた。今後、FM 患者の ADL, QOL を規定する要因、あるいは ADL, QOL 改善のための医学的介入の開発が必要である。

E. 結論

本邦 FM 患者は多彩な身体的、精神的症状のため関節機能以外の ADL は極めて低く、日常生活に強い障害がみられ、精神的よりも身体的 QOL も明らかに低く、高い活動性を有する RA 患者に匹敵する病状にあり、比較的強い抑うつ症状を伴いながら経過していることが明らかになった。今後、ADL, QOL を規定する要因、あるいは改善のための医学的介入を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本美富士：線維筋痛症．日内会誌 94: 2139-2145, 2005
- 2) 松本美富士、前田伸治：線維筋痛症 性差と医療 2: 1089-1094, 2005.
- 3) 松本美富士：線維筋痛症の症状と診断・治療．日本医事新報 4272: 108-110, 2006.

2. 学会発表

- 1) 松本美富士、前田伸治、玉腰暁子、西岡久寿樹：本邦線維筋痛症の疫学像．第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会．横浜パシフィコ 2005.
- 2) 松本美富士、前田伸治、大澤智代、坂野章吾：線維筋痛症の診断にあたって血清反応陰性脊椎関節症が重要である．第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会．横浜パシフィコ 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究者 土井 永史 東京大学医学部精神医学教室

研究要旨

線維筋痛症とは、米国で体幹部の特異的な圧痛点を有し、種々の精神症状を呈する疾患として 1970 年代から注目されてきている疾患である。患者数は徐々に増加し、2003 年の米国リウマチ学会の発表では、全米で 360 万人以上にも達すると報告されている。本邦でも近年、線維筋痛症に対して注目が集まってきている。多様な筋骨格系の痛みを主体とした慢性疼痛に加え、不眠や抑うつ状態など種々の精神症状を伴う。その症状により、生活機能障害を症例も少なくない。多くが慢性の経過を辿るが未だ原因や予後も明らかにされていないため病因の解明、治療の確立が強く期待されている。

治療は現在、種々の鎮痛剤や神経節ブロックや抗うつ薬の有効性が報告されているが、一定の成果を得ていないのが現状である。これまでに薬物治療抵抗性のうつ病や慢性疼痛患者においては電気痙攣療法(ECT)の効果が報告されている。特に視床の血流の低下を認めた神経因性疼痛に対しての ECT の有効性の報告があり、線維筋痛症も抑うつ状態と慢性疼痛を伴うため、ECT による治療効果が期待できると推測される。今回われわれは脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)にて視床部位の血流低下を認め、薬物治療抵抗性の抑うつ状態を伴ったが、うつ病の診断基準を満たさなかった線維筋痛症患者に対しての ECT の有効性を検討した。

A. 研究目的

線維筋痛症は、三ヶ月以上続く広範囲の疼痛と、特異的な圧痛点を有し、疲労感や、不眠、不安感など種々の精神症状を伴う疾患である。難治性の抑うつ状態を伴うことも多く、抗うつ薬に治療抵抗性であるため症状が遷延し生活機能障害をも引き起こす例も少なくない。治療はこれまでに種々の鎮痛剤や神経節ブロックや抗うつ薬の有効性が報告されているが、一定の評価を得ていないのが現状である。これまでに薬物治療抵抗性のうつ病や慢性疼痛患者においては電気痙攣療法(ECT)の効果が報告されている。特に視床の血流の低下を認めた慢性疼痛症例に対しての ECT の有効性の報告があり、線維筋痛症も抑うつ状態と慢性疼痛を伴うため、ECT による治療効果が期待できると推測される。今回われわれは脳血流 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)にて視床部位の血流低下を認め、治療抵抗性の抑うつ状態を伴った線維筋痛症患者に対しての ECT の有効性を検討した。

B. 研究方法

(1)対象患者は 1990 年のアメリカリウマチ学会の線維筋痛症診断基準を満たし、うつ状態はあるものの DSM IV の major depressive episode の診断基準を満たさず、抗うつ薬や睡眠導入薬などの向精神薬を用いても疼痛が改善せず生活機能障害を呈した薬物治療抵抗症例を対象とした。さらに SPECT を用いて ^{99m}Tc-ECD Patlak プロット法にて脳血流を測定し、3DSRT にて解析し、視床の血流量を小脳と比較し、正常と比べて低下している男女計 15 名を対象とした。ECT は 1 日 1 回の隔日施行で 1 クール 6 回施行した。疼痛評価として治療前後で、VAS(Visual Analog Scale)、圧痛点を行い、また治療前後で BDI(Beck's depression inventory)を用い抑うつ状態も同時に評価し比較検討した。同時に SPECT も前後で施行し症状との関連を検討した。

(2)発表は対象患者の人権擁護上個人の特定化が生じないように配慮した。通電療法を用いた本研究では、個人及びどの家族等の関係者に対する不利益として、この治療によって症状が改善されない場合

がある点が挙げられる。また通電療法による有害事象として、徐脈、血圧上昇、頻脈、不整脈、頭蓋内圧上昇、朦朧状態、せん妄、健忘、躁転、頭痛、吐き気、筋肉痛などがあり、稀に死亡に至る例もある。ただし、死亡率は米国の調査では1万人に1人、8万人に1件であり、麻酔単独による死亡事故の確率よりも低い。しかしこのような不利益を考慮しても、薬物治療抵抗性の重症例に対しては迅速な効果が得られ有益性が高いこと予測される。本研究では事前に診療を担当する医師から患者および家族に対しての文書および口頭で利益、不利益の説明を行い十分な納得を得て同意を得た上で行った。

C. 結果

ECTにより、VAS および圧痛点は著名に減少し、疼痛は改善を認めた。また SPECT の結果においても優位に視床の血流の上昇を認めた。抑うつ状態は改善傾向を認めたが、SDS、BDI とともに ECT 前後で有意差は認めなかった。

D. 考察

疼痛の改善と SPECT の結果が相関することより、重度の精神症状を伴う線維筋痛症では視床周辺の循環代謝が低下しており、ECT はこれを改善することによって治療効果を発揮すると考えられた。疼痛および ADL の改善に伴い抑うつ状態の改善を認めた。しかし、ECT 前後で抑うつ状態に有意差を認めなかったことや、抑うつ状態の変化のなかった症例でも鎮痛効果を認めたことより、ECT による痛みの改善は抑うつ状態の改善に伴う二次的効果ではないと考えられた。線維筋痛症の疼痛機序には視床周辺の機能低下が関与していることが示唆された。また重症の線維筋痛症に対し視床周辺の機能の改善を介した ECT の奏効機序が示唆された。今後抑うつ状態を伴わない線維筋痛症における ECT の治療効果の検討を行っていく必要があると考えられた。

E. 健康危惧情報

特になし

F. 研究発表

Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with Fibromyalgia
Usui C., Doi N., Nishioka M., Komatsu H., Yamamoto R., Ohkubo T., Ishizuka T., Shibata N., Hatta K., Miyazaki H., Nishioka K., Arai H.:
Pain. 2006 Apr;121(3):276-80. Epub 2006 Feb 21

2. 学会発表

土井永史、鮫島達夫、加藤進昌、臼井千恵
慢性疼痛における ECT
第 49 回日本リウマチ学会 4/17-20, 2005

G. 知的財産権の出願・取得状況

- 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

研究成果の刊行に関する一覧表

(西岡 久寿樹)

1. Naoko Yagishita, Kinuko Ohneda, Tetsuya Amano, Satoshi Yamasaki, Akiko Sugiura, Kaneyuki Tsuchimochi, Hiroshi Shin, Ko-ichi Kawahara, Osamu Ohneda, Tomohiko Ohta, Sakae Tanaka, Masayuki Yamamoto, Ikuro Maruyama, Kusuki Nishioka, Akiyoshi Fukamizu, Toshihiro Nakajima: Essential Role of Synoviolin in Embryogenesis, J of Bio Chem, 208:9:7909-7916,2005
2. 西岡久寿樹、遊道和雄: 人体の構造と機能及び疫学の成り立ち 各論 I, 南江堂, 83-85, 2005
3. 西岡久寿樹: 第11回APLAR (アジア太平洋リウマチ会議) ~本格的に始動した学術会議としてのAPLAR~, Arthritis, 3(1):56-57,2005
4. 西岡久寿樹: 線維筋痛症, DOCTOR-SALON, 49 : (7) 19-21.2005
5. 西岡久寿樹、黒川清: 日本の医学界は国際的に何を発信できるか, 日本醫事新報, 4237:1-32,2005
6. 西岡久寿樹: 「痛風と食事の関係」, ミドルエイジの食生活, 58-64,2005
7. 西岡久寿樹: 難病対策の動向, 月間臨床と研究別冊, 82:(7),2005
8. 西岡久寿樹: アルコール尿酸代謝に及ぼす影響, 治療 (J.Therap)別冊, 87:(8),2005
9. Kaneyuki Tsuchimochi, Naoko Yagishita, Satoshi Yamasaki, Tetsuya Amano, Yukihiko Kato, Ko-ichi Kawahara, Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Fengyun Ji, Akiko Sugiura, Toshihiko Izumi, Asako Sugamiya, Ikuro Murayama, Akiyoshi Fukamizu, Setsuro Komiya, Kusuki Nishioka, and Toshihiro Nakajima: Identification of a Crucial Site for Synoviolin Expression, MOLECULAR AND CELL BIOLOGY, 25:(16)7344-7356,2005
10. Satoshi Yamazaki, Naoko Yagishita, Kaneyuki Tsuchimochi, Kusuki Nishioka, and Toshihiro Nakajima: Rheumatoid arthritis as a hyper-endoplasmic reticulum associated degradation disease, Arthritis Research &Therapy, 7:181-186,2005
11. 加藤智啓、西岡久寿樹: 免疫とプロテオミクス, 免疫学ハンドブック, 343-350,2005
12. 西岡久寿樹: 名医が語るあなたの健康 「痛風」, ヘルシーメモ,2005
13. 西岡久寿樹: 線維筋痛症モデル, カレントセラピー, 24:2006
14. 西岡久寿樹: 疼痛モデルから痛みをみる2 線維筋痛症モデル, 治療学, 39(8),2005
15. Hui Du, Kayo Masuko-Hongo, Hiroshi Nakamura, Yang Xiang, Cun-De Bao, Xiao-Dong Wang, Shun-Le Chen, Kusuki Nishioka, Tomohiro Kato: The prevalence of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin, and cyclic citrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: evidence of a variety of autoimmune processes, Rheumatol Int, 26:35-41,2005

16. Naoko Yagishita, Satoshi Yamasaki, Kusuki Nishioka & Toshihiro Nakajima: Role of synoviolin in rheumatoid arthritis: possible clinical relevance, Research Focus, 1(1):31-36,2006
17. 西岡久寿樹、加藤智啓、遊道和雄、中島利博、岡寛：臨床医学の展望「リウマチアレルギー学」, 日本醫事新報, 4271 : 23-30,2006
18. Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with Fibromyalgia Usui C.,Doi N., Nishioka M., Komatsu H., Yamamoto R.,Ohkubo T.Ishizuka T., Shibata N.,Hatta K., Miyazaki H., Nishioka K.,Arai H.:Pain. 2006 Apr;121(3):276-80. Epub 2006 Feb 21

(岩倉 洋一郎)

1. Kotani, M., Hirata, K., Ogawa, S., Habiro, K., Ishida, Y., Tanuma, S., Horai, R., Iwakura, Y., Kishimoto, H., Abe, R. CD28-dependent differentiation into the effector/memory phenotype is essential for induction of arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. Arthritis Rheum, 53:473-481 (2006)
2. Matsuki, T., Nakae, S., Sudo, K., Horai, R., Iwakura, Y. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. Int. Immunol., 18:399-340 (2006)
3. Ishigame, H., Nakajima, A., Saijo, S., Komiyama, Y., Nambu, A., Matsuki, T., Nakae, S., Horai, R., Kakuta, S., 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. Ernst Schering Res Found Workshop. 56:129-53 (2006)
4. Zhu, F., He, X., Iwakura, Y., Horai, R., Stuart, JM. Arthritis in mice that are deficient in interleukin-1 receptor antagonist is dependent on genetic background. Arthritis Rheum. 52:3731-8 (2005)
5. Chida, D., Imaki, T., Suda, T., Iwakura, Y. involvement of corticotropin-releasing hormone and interleukin-6-dependent proopiomelanocortin induction in the anterior pituitary during hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation by IL-1 α . Endocrinology, 146: 5496-502 (2005)
6. Matsuki, T., Isoda, K., Horai, R., Nakajima, A., Aizawa, Y., Suzuki, K., Ohsuzu, F., Iwakura, Y. Involvement of tumor necrosis factor- α in the development of T cell-dependent aortitis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. Circulation, 30: 1323-31 (2005)

(高柳 広)

1. Asagiri, M., Sato, K., Usami, T., Ochi, S., Nishina, H., Yoshida, H., Morita, I., Wagner, E. F., Mak, T. W., Serfling, E., & Takayanagi, H. Autoamplification of *NFATc1* determines its

- essential role in bone homeostasis. **J Exp Med** 202, 1261-1269 (2005)
2. Koga, T., Matsui, Y., Asagiri, M., Kodama, T., Crombrughe, B., Nakashima K. & Takayanagi, H. NFAT and Osterix cooperatively regulate bone formation. **Nat Med** 11, 880-885 (2005)
 3. Kim, Y., Sato, K., Asagiri, M., Morita, I., Soma, K., and Takayanagi, H. Contribution of NFATc1 to the transcriptional control of immunoreceptor OSCAR but not TREM-2 during osteoclastogenesis. **J Biol Chem** 280, 32905-32913 (2005)
 4. Lee, F.Y., Kim, D.W., Karmin, J.A., Hong, D., Chang, S.S., Fujisawa, M., Takayanagi, H., Bigliani, L.U., Blaine, T.A., and Lee, H.J. μ -calpain regulates RANKL-supported osteoclastogenesis via NF- κ B activation in raw 264.7 cells. **J Biol Chem** 280, 29929-29936 (2005)
 5. Gohda, J., Akiyama, T., Koga, T., Takayanagi, H., Tanaka, S. and Inoue, J. RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. **EMBO** 24, 790-799 (2005)
 6. Takatsuna, H., Asagiri, M., Kubota, T., Oka, K., Osada, T., Sugiyama, C., Saito, H., Aoki, K., Ohya, K., Takayanagi, H. and Umezawa K. Inhibition of RANKL-induced Osteoclastogenesis by (-)-DHMEQ, a Novel NF- κ B Inhibitor, through Downregulation of NFATc1. **J Bone Mineral Res** 20, 653-662 (2005)
 7. Takayanagi, H., Sato, K., Takaoka, A., Taniguchi, T. Interplay between interferon and other cytokine systems in bone metabolism. **Immunol Rev** 208, 181-193 (2005)
 8. Takayanagi, H. Osteoimmunological insight into bone damage in rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol** 15, 225-231 (2005)
 9. Takayanagi, H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. **J Periodontal Res** 40, 287-293 (2005)
 10. Takayanagi, H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. **J Mol Med** 83, 170-179 (2005)
 11. Takayanagi, H., Kim, S., Koga, T. and Taniguchi, T. Stat1-mediated cytoplasmic attenuation in osteoimmunology. **J Cell Biochem** 94, 232-240 (2005)

(妻木 範行)

1. Tsumaki, N., and Yoshikawa, H.: The role of bone morphogenetic proteins in endochondral bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2005)16: 279-285
2. 村井純子, 吉川秀樹, 妻木範行: 骨・軟骨研究の展開 わかりやすい疾患動物解析①. 分子リウマチ (2005) 2: 231-236
3. 村井純子, 堀木充, 吉川秀樹, 妻木範行: 骨・軟骨研究の展開 わかりやすい疾患動物解析②. 分子リウマチ (2005) 2: 304-309
4. 岩井貴男, 妻木範行, 吉川秀樹: BMPs 薬理作用と生理作用 3) 内軟骨性骨化における作用. 臨床分子内分泌学 3 日本臨床社,大阪, (2005) 431-434,

(田中 栄)

1. Kwak HB, Lee SW, Jin HM, Ha H, Lee SH, Takeshita S, Tanaka S, Kim HM, Kim HH, Lee ZH. Monokine induced by interferon-gamma is induced by receptor activator of nuclear factor κ B ligand and involved in osteoclast adhesion and migration. *Blood*. 2005, 105: 2963-2969.
2. Yagishita N, Ohneda K, Amano T, Yamasaki S, Sugiura A, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Ohneda O, Ohta T, Tanaka S, Yamamoto M, Maruyama I, Nishioka K, Fukamizu A,

- Nakajima T. Essential Role of Synoviolin in Embryogenesis. *J Biol Chem* 2005, 280:7909-7916.
3. Gohda J, Akiyama T, Koga T, Takayanagi H, Tanaka S, Inoue JI. RANK-mediated amplification of TRAF6 signaling leads to NFATc1 induction during osteoclastogenesis. *Embo J* 2005, 24:790-799.
 4. Hsia, DA, Lim S-T, Bernard-Trifilo JA, Mitra, SK, Tanaka S, den Hertog, J, Streblov, DN, IlicZ D, Ginsberg, MH, Schlaepfer DD. Integrin $\alpha 4 \beta 1$ promotes FAK-independent cell motility via $\alpha 4$ cytoplasmic domain -specific activation of Src. *Mol Cell Biol* 2005, 25:9700-9712.
 5. Fukuda A, Hikita A, Wakeyama H, Akiyama T, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. Regulation of osteoclast apoptosis and motility by small GTPase binding protein Rac1. *J Bone Miner Res* 2005, 20:2245-2253.
 6. Hikita A, Kadono Y, Chikuda H, Fukuda A, Wakeyama H, Yasuda H, Nakamura K, Oda H, Miyazaki T, Tanaka S. Identification of an alternatively spliced variant of CAPRI as a possible regulator of RANKL shedding. *J Biol Chem* 2005, 280: 41700-41706.
 7. Hu K, Yang J, Tanaka S, Gonias SL, Mars WM, Liu Y. Tissue-type plasminogen activator acts as a cytokine that triggers intracellular signal transduction and induces matrix metalloproteinase-9 gene expression. *J Biol Chem* 2005, 281: 2120-2127.
 8. Tanaka S. Intracellular signal transduction pathways: good therapeutic targets for joint destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatology* 2005, 15:19-27.
 9. Akiyama T, Miyazaki T, Bouillet P, Nakamura K, Strasser A, Tanaka S. In vitro and in vivo assays for osteoclast apoptosis. *Biol. Proced. Online* 2005, 7: 48-59.
 10. Tanaka S, Takahashi N, Nakamura K, Suda, T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting RANKL-RANK signaling system. *Immunological Review* 2005, 108:30-49.
 11. Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I and Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. *Cellular and Molecular Biology* 2005 in press
 12. Ogata T, Yamamoto S, Nakamura K and Tanaka S. Signaling Axis in Proliferation and Differentiation of Schwann Cell. *Mol Neurobiol.* 2006, 33:51-62.
 13. Tanaka S, Miyazaki T, Fukuda A, Akiyama T, Kadono Y, Wakeyama H, Kono S, Hoshikawa S, Nakamura M, Ohshima Y, Hikita A, Nakamura K. Molecular mechanism of the life and death of the osteoclast. *Ann N Y Acad Sci* in press.
 14. 田中 栄「骨代謝-Bone Cell Biology-」SERM 1:44-51, 2005.
 15. 太田博明、田中 栄、加藤茂明、野崎雅裕「座談会 SERMとは」SERM1:107-121, 2005.
 16. 疋田温彦、田中 栄「関節リウマチの成因と病態生理 概論的事項 破骨細胞と軟骨・骨破壊機構」日本臨床Vol 63, Supple 1:84-86, 2005.
 17. 泉 亮良、田中 栄「RAの主な整形外科手術と手術を勧めるタイミング-適応と有効性-」*Medical Practice* 22:487-492, 2005.
 18. 田中 栄「口が語る性差-口腔所見の性差から全身を診る- 第7回 骨粗鬆症の病態と新

しい治療法」性差と医療 2:767-773, 2005

19. 田中 栄「RANKLと骨破壊」炎症と免疫 13:435-440, 2005.
20. 田中 栄「RANKLワクチンによる新骨代謝疾患治療」Clinical Calcium15:1160-1164, 2005
21. 山田浩司、田中 栄「人工膝関節術後感染症の治療戦略」リウマチ科 33:595-602, 2005
22. 中村正樹、田中 栄「骨侵食の機序」日本臨床63:1571-1573, 2005.
23. 十字琢夫、田中 栄「RANKLワクチン」日本臨床63:1666-1670, 2005.
24. 田中 栄「骨代謝-Bone Cell Biology-」SERM 2:42-47, 2005.
25. 田中 栄「Osteoimmunology 特集にあたって」The Bone 19:641-642, 2005.
26. 分山秀敏 田中 栄「関節リウマチの骨破壊と破骨細胞」骨研究がわかる
27. 高柳 広編 羊土社 pp73-79, 2005
28. 田中 栄「破骨細胞アポトーシスの分子機構」臨床免疫 44:612-614, 2005.

(千葉 一裕)

1. Horiuchi K, Zhou HM, Kelly K, Manova K, Blobel CP. Evaluation of the contributions of ADAMs 9, 12, 15, 17, and 19 to heart development and ectodomain shedding of neuregulins betal and beta2. Dev Biol. 2005 Jul 15;283(2):459-71.
2. Kelly K, Hutchinson G, Nebenius-Oosthuizen D, Smith AJ, Bartsch JW, Horiuchi K, Rittger A, Manova K, Docherty AJ, Blobel CP. Metalloprotease-disintegrin ADAM8: expression analysis and targeted deletion in mice. Dev Dyn. 2005 Jan;232(1):221-31.

(中島 利博)

1. Amano T, *et al.* "Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy" *Genes Dev* 17: 2436-2449 (2003)
2. Tsuchimochi K, *et al.* "Identification of a Crucial Site for Synoviolin Expression." *Mol Cell Biol.* 25: 7344-56 (2005)
3. Yagishita N, *et al.* "Essential Role of Synoviolin in Embryogenesis" *J Biol Chem* 280:7909-7916 (2005)
4. Yagishita N, *et al.* "Role of synoviolin in rheumatoid arthritis: possible clinical relevance" *Future Rheumatol* 1:31-36 (2006)
5. Yamasaki S, *et al.* "Resistance to endoplasmic reticulum stress is an acquired cellular characteristic of rheumatoid synovial cells " *International Journal of Molecular Medicine* in pres 2006
6. Yamasaki S, *et al.* "Rheumatoid arthritis as a hyper-endoplasmic reticulum-associated degradation disease" *Arthritis Res Ther* 7: 181-186 (2005)
7. Sato T, *et al.* "Comparative Analysis of Gene Expression Profiles in Intact Versus Damaged Regions of Human Osteoarthritic Cartilage " *Arthritis Rheum* 54: 808-817 (2006)
8. Aratani S, *et al.* "The nuclear import of RNA helicase A is mediated by importin- α 3" *Biochem Biophys Res Commun* 340:125-133 (2006)
9. Fujita H, *et al.* "Relevance of nuclear localization and functions of RNA helicase A" *Int J Mol Med* 15:555-560 (2005)

(吉田 勝美)

1. Suka M, Yoshida K. Health examinations should expand their scope to musculoskeletal conditions: estimation of burden of musculoskeletal pain on AMHTS population in terms of prevalence and interference with daily activities. *Health Evaluat Promot* 2004;31:563-566.
2. Suka M, Yoshida K. Musculoskeletal pain in Japan: prevalence and interference with daily activities. *Modern Rheumatology* 2005;15:41-47.
3. Suka M, Yoshida K. Burden of musculoskeletal pain in Japan. *Modern Rheumatology* 2005;15:48-51.

(川合 眞一)

1. Yamaguchi Y, Nagasawa T, Nakamura N, Takenaga M, Mizoguchi M, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R. Successful treatment of photo-damaged skin of nano-scale atRA particles using a novel transdermal delivery. *J Control Release*. 2005 May;104(1):29-40
2. Kojima F, Kato S, Kawai S. Prostaglandin E synthase in the pathophysiology of arthritis. *Fundam Clin Pharmacol* 2005 Jun;19(3):255-261
3. Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. Recent advances in nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergol Int* 2005 Jun;54(2):209-215
4. Kino Y, Kojima F, Kiguchi K, Igarashi R, Ishizuka B, Kawai S. Prostaglandin E₂ production in ovarian cancer cell lines is regulated by cyclooxygenase-1, not cyclooxygenase-2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005 Aug; 73(2):103-111
5. Kusunoki N, Ito T, Sakurai N, Suguro T, Handa H, Kawai S. A novel celecoxib derivative potently induces apoptosis of human synovial fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 Aug;314(2):796-803
6. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Tsuneyo Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y and MTX BUC Combination Study Group. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 2005 Oct; 15(10):323-328
7. Kohno S, Endo H, Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, Kitasato H, Kojima F, Kawai S, Kondo H. Inhibition of skin sclerosis by 15deoxy Delta(12,14)-prostaglandin J(2) and retrovirally transfected prostaglandin D synthase in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma. *Biomed Pharmacother* 2006 Jan; 60(1):18-25 [Epub 2005 Oct 25]
8. Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, Kondo H, Kitasato H. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2006 Feb; 54(2):455-462
9. Takenaga M, Yamaguchi Y, Ogawa Y, Kitagawa A, Kawai S, Mizushima Y, Igarashi R, Namae

- M, Komeda K. Administration of optimum sustained-Insulin release PLGA microcapsules to spontaneous diabetes-prone BB/WorTky rats. *Drug Deliv* 2006 Mar-Apr; 13(2):149-157
10. Kojima F, Kapoor M, Kawai S, Crofford LJ. New insights into eicosanoid biosynthetic pathways: implications for arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006 Mar; 2(2):277-291
 11. Kawai S, Yamamoto K. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Apr; 45(4):441-444 [Epub 2005 Nov 1]
 12. Kawai S, Sekino H, Yamashita N, Tsuchiwata S, Liu H, Korth-Bradley JM. The comparability of etanercept pharmacokinetics in healthy Japanese and American subjects. *J Clin Pharmacol* 2006 (in press)

(木村 友厚)

1. Seki S, Kawaguchi Y, Chiba K, Mikami Y, Kizawa H, Oya T, Mio F, Mori M, Miyamoto Y, Masuda I, Tsunoda T, Kamata M, Kubo T, Toyama Y, Kimura T, Nakamura Y, Ikegawa S. A functional SNP in CILP, encoding cartilage intermediate layer protein, is associated with susceptibility to lumbar disc disease. *Nature Genet* 37: 607-612, 2005.
2. Aoki M, Kanamori M, Ohmori K, Takaishi M, Huh N, Nogami S, Kimura T. Expression of developmentally regulated endothelial cell locus 1 was induced by tumor-derived factors including VEGF. *Biochem Biophys Res Commun* 333: 990-995, 2005.
3. Sugimori K, Matsui K, Motomura H, Tokoro T, Wang J, Higa S, Kimura T, Kitajima I. BMP-2 prevents apoptosis of the N1511 chondrocytic cell line through PI3K/Akt-mediated NF- κ B activation. *J Bone Mineral Metab* 23: 411-419, 2005.

(植田 弘師)

1. Rashid MH and UEDA H; Pre-injury administration of morphine prevents development of neuropathic hyperalgesia through activation of descending monoaminergic mechanisms in the spinal cord in mice. *Molecular Pain* 2005 Jun 3;1(1):19
2. Takayama N and UEDA H; Morphine-induced overexpression of prepro-nociceptin/orphanin FQ in cultured astrocytes. *Peptides*. 2005 Dec;26(12):2513-7. Epub 2005 Jun 28.
3. Matsumoto M, Inoue M, Ueda H; NSAID zaltoprofen possesses novel anti-nociceptive mechanism through blockage of B2-type bradykinin receptor in nerve endings. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 5; [Epub ahead of print]
4. UEDA H; Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2006 Jan;109(1-2):57-77. Epub 2005 Jul 15
5. 植田弘師、高山尚子：「ペプチド系神経伝達物質を列挙し、その生合成経路、分解経路、生理活性を説明できる。」、第4巻生物系薬学 II. 生命をミクロに理解する、日本薬学会編、東京化学同人、2005年、pp294-297
6. 植田弘師※、高山尚子：「アセチルコリンの生合成経路、分解経路、生理活性を説明できる。」、第4巻生物系薬学 II. 生命をミクロに理解する、日本薬学会編、東京化学同人、2005年6月20日、pp298-301

7. 植田弘師、濱邊和歌子：「オピオイドレセプターと G タンパク質」、生物薬科学実験講座、第 7 巻情報伝達物質、[II] シグナル伝達系と細胞機能、東京廣川書店、2005 年、pp323-32
8. 植田弘師：「オピオイドの分子薬理」、オピオイド、克誠堂出版、2005 年、pp3-10
9. 植田弘師、久保慎司：オピオイド研究の最近の進歩：ファルマシア：2005 年：41(3) p215-220
10. 植田弘師、木口倫一、山口明日香：リゾホスファチジン酸誘発性神経因性疼痛、ペインクリニック：2005 年；26 (4)；p509-515
11. 植田弘師、松本みさき：神経因性疼痛の分子基盤、CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊：2005 年：23 (3)：p250-251
12. 木口倫一、植田弘師：疼痛と受容体 3 リゾホスファチジン酸受容体、治療学：2005 年；39 (8)；p40(820)-42(822)
13. 植田弘師：痛みはなぜ起こるか、サイエンスウェブ：2005 年；2 (2)；p72-75
14. 植田弘師：傷害性神経因性疼痛誘発を担うリゾホスファチジン酸、日薬理誌：2006 年 3 月：127 (3)；p161-165

(浦野 房三)

1. 浦野房三：線維筋痛症とその広がり. 治療 87:1300-1303、2005
2. 浦野房三、小野 静一、鈴木 貞博：頸椎外傷の既往歴を有する線維筋痛症. 中部リウマチ 2:116-117、2005

(松本 美富士)

1. 松本美富士：線維筋痛症. 日内会誌 94: 2139-2145, 2005
2. 松本美富士、前田伸治：線維筋痛症 性差と医療 2: 1089-1094, 2005.
3. 松本美富士：線維筋痛症の症状と診断・治療. 日本医事新報 4272: 108-110, 2006.

(土井 永史)

1. Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with Fibromyalgia :Usui C.,Doi N., Nishioka M., Komatsu H., Yamamoto R.,Ohkubo T.Ishizuka T., Shibata N.,Hatta K., Miyazaki H., Nishioka K.,Arai H.:Pain. 2006 Apr;121(3):276-80. Epub 2006 Feb 21