

201023009A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

線維筋痛症の発症要因の解明及び
治療システムの確立と評価に関する研究

平成 22 年度 研究報告書

研究代表者 岡 寛

平成 23 (2011) 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

岡 寛

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

II. 分担研究報告

岡 寛

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14

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・・・・・・・・・・ 16

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・・・・・・・・・・・・・・・・ 20

武田 雅俊

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

松本 美富士

藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27

宮岡 等

北里大学医学部東病院精神科・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30

行岡 正雄

医療法人行岡医学研究会行岡病院整形外科・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35

横田 俊平

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学・・・・・・・・・・・・ 37

長田 賢一

聖マリアンナ医科大学精神神経科・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

半田 宏

東京工業大学総合研究院・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 42

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 46

線維筋痛症の発症要因の解明及び治療システムの確立と評価に関する研究

研究代表者：岡 寛

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨 線維筋痛症(FM)のモデルマウスで塩酸ピロカルピンと抗うつ薬の鎮痛効果が確認された。FMの疾患認識度が3年間で約20%上昇した。FMの精神科を経由した診療システムの1つがモデルケースとして構築された。若年性FMの臨床症状と性格傾向が本邦初の結果を得た。新しい診断基準(ACR 2010)の有用性が示唆された。診療ガイドラインの改訂版が作成されている。

研究分担者		性も検討する。治療では、FM診療ガイドライン2009を改訂し、ガイドライン2010を作成する。
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	B. 研究方法
武田 雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学	基礎研究は、前年度の同様にICSモデルマウスに抗うつ薬の腹腔内投与と脊髄腔内投与を行った。疫学調査では、プライマリーケア医の3637人にアンケート調査を行った。臨床研究では、それぞれの施設の症例で行った。ただし、ACR 2010新基準の妥当性は、3施設共同で、疾患対照群をおいて検討した。診療ガイドラインは、分担執筆し、後に合同でコンセンサスカンファレンスが予定されている。
松本美富士	藤田保健衛生大学七栗サナトリウム内科	(倫理面への配慮)
宮岡 等	北里大学医学部東病院精神科	動物実験は、聖マリアンナ医科大学、長崎大学の実験動物の倫理審査委員会の承認を得ている。患者データは連結可能なコード番号化して管理している。
行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会行岡病院	C. 研究結果
横田 俊平	横浜市立大学発生成育小児医療学	①塩酸ピロカルピンは、腹腔内投与にて鎮痛効果を示した。抗うつ薬のミルタザピンは、脊髄腔内投与にて強い鎮痛効果を示した。
長田 賢一	聖マリアンナ医科大学神経精神科	②前回(2006年)の調査と比較して、プライマリーケア医のFM疾患認識度は、32.8%から50.7%と30%近く上昇していた、受療推計患者数は、3900人から11000人に上昇していた。
半田 宏	東京工業大学統合研究院	

A. 研究目的

基礎研究では、FMモデルマウス(ICSMouse)にて、抗うつ薬と実臨床で使用されている塩酸ピロカルピンの鎮痛効果を検討する。疫学調査では、FMのプライマリーケア医の認識度の再検と受診者の実態調査を行う。臨床研究では、FMと精神疾患の差異、診療システムの構築を計る。気圧の変動が関節リウマチ(RA)、FMの自律神経に与える影響を検討する。線維筋痛症における多発性付着部炎と免疫学的パラメーターを検討する。また、若年性FM(J-FM)の臨床的特徴と性格傾向を検討する。またACR2010のFM新基準の妥当

③FM患者の20-35%がうつ病や不安障害の範疇に入る可能性が示唆され、精神科を經由した診療システムの構築を行岡病院の外来でモデルケースとして作られた。RAでは高気圧で交感神経の活動が優位（尿中アドレナリン、ノルアドレナリンが優位に高い）であったが、FMではこの逆の傾向があった。TGF- β 1は罹病期間、七川点、MA SES点、FM点などと統計的に有意の相関を認めた。

④ J-FMでは、全身疼痛や関節痛と同程度に慢性疲労(89%)が認められた。性格分析では、凝り性、責任感が強いことが特徴的であった。

⑤ ACR2010の予備診断基準に対して本部のFM患者(68名)、対照群(49名)で感度・特異度を検討し、カットオフポイントとして13点で感度73.5%、特異度90.0%であり、新しい基準のある程度の有用性が示された。

⑥FM診療ガイドライン2009の発刊後、プレガバリンは「末梢性神経障害性疼痛」で保険収載され、抗うつ薬のミルタザピンの治験があり、2010年度の改訂版を作成して、コンセンサスカンファレンスで最終調整する。

D. 考察

抗痙攣薬、抗うつ薬に加えて塩酸ピロカルピンのFMに対する薬効の検定が必要であり、現在臨床試験を計画途中である。FMの認識度は上昇したものの、受診率はまだ低いレベルであり、精神神経科を含めた全国的な診療システムの構築が必要である。ACRの新診断基準は、今後精神的な疾患を対照としたさらなる検討が必要である。

E. 結論

- ①FMモデルマウスで塩酸ピロカルピンと抗うつ薬の薬効が確認された。
- ②FMの疾患認識度と受療患者数が増加していた。
- ③J-FMの臨床症状や性格傾向は成人と類似して

いた。

④FMの精神神経科を經由する診療システムの1例が構築された。

⑤ACR 2010のFM新診断基準は、米国の報告と同様にカットオフポイント13が妥当であった。

⑥改訂FM診療ガイドラインが発刊予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岡 寛. リウマチ病セミナーXXI 治療と副作用、線維筋痛症(FM)の新しい治療薬、前田晃・小松原良雄・福田眞輔・吉川秀樹・志水正敏・塩沢俊一・村田紀和・佐伯行彦・西林保朗編、永井書店、2010.12;210-215.
- 2) 岡 寛. ペインクリニックで使用する薬の最新展開:E. 疾患別治療薬、18. 線維筋痛症の薬物療法、ペインクリニック別冊秋号、2010.10;31:S425-431.
- 3) 岡 寛. 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴、線維筋痛症、Medicina、2011.2;48(2): 231-233.
- 4) Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tomimaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishio ka K. Development of the Japanese version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity, Int. J.Rheumatol Dis, 2011; 14:74-80.
- 5) Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H: Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. J Neurochem. 112: 521-530, 2010
- 6) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H: Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing

- of K(v)4.3 gene after peripheral nerve injury. *Neuroscience*. 166:1-4, 2010.
- 7) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H: Evidence for de novo synthesis of lysophosphatidic acid in the spinal cord through phospholipase A2 and autotaxin in nerve injury-induced neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 333:540-546, 2010
- 8) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H: Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Neurosci Lett*. 472: 184-187, 2010
- 9) Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H: Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. *J Neurochem*. 113: 1002-1011, 2010
- 10) Uchida H, Ma L, Ueda H: Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J Neurosci*. 30: 4806-4814, 2010
- 11) Ma L, Nagai J, Ueda H: Microglial activation mediates de novo lysophosphatidic acid production in a model of neuropathic pain. *J Neurochem*. 115: 643-653, 2010
- 12) Nagai J, Uchida H, Matsushita Y, Yano R, Ueda M, Niwa M, Aoki J, Chun J, Ueda H: Autotaxin and lysophosphatidic acid1 receptor-mediated demyelination of dorsal root fibers by sciatic nerve injury and intrathecal lysophosphatidylcholine. *Mol Pain*. 6: 78, 2010
- 13) 植田弘師、松本みさき：化学療法に伴う神経因性疼痛メカニズム 日整会誌 84：24-30、2010
- 14) 植田睦美、植田弘師：動物実験からみたパクリタキセル誘発性末梢神経障害 ペインクリニック 31(7)885-892、2010
- 15) Kikuchi M, Mastuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R: Bibliographic investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Geriatr Ger-ontol Int* 2009; 9: 29-40.
- 16) 松本美富士：機能性リウマチ性疾患、線維筋痛症。日本内科学会雑誌 2010； 99： 1837-1844.
- 17) 松本美富士：内科領域の線維筋痛症。神経内科 2010； 72： 465-700.
- 18) 松本美富士：関節リウマチの検査・診断、基本的診察法：問診・視診・触診（聴診）日本臨床、2010；68巻増刊号(5)、203-208.
- 19) 松本美富士：肩甲帯部痛をきたす内科疾患。Orth-odics 2010； 23(3)： 67-75.
- 20) 松本美富士：診療ガイドラインニュース58、線維筋痛症診療ガイドライン。メディカル朝日 2011；40(3)： 76-79.
- 21) 松本美富士：機能性身体症候群としての線維筋痛症。日本疲労学会誌 2010； 5(2)： 8-14.
- 22) 松本美富士：線維筋痛症。リウマチ病学テキスト。日本リウマチ学会、日本リウマチ財団編、診断と治療社、2010； pp410-417.
- 23) Hiramoto, M.; Maekawa, N.; Kuge, T.; Ayabe, F.; Watanabe, A.; Masaie, Y.; Hatakeyama, M.; Handa, H.; Imai, T. "High-performance affinity chromatography method for identification of L-arginine interacting factors using magnetic nanobeads." *Biomed. Chromatogr.* **24**, 606-612 (2010).
- 24) Masaie, Y.; Takagi, T.; Hirota, M.; Yamada, J.; Ishihara, S.; Yung, T. M. C.; Inoue, T.; Sawa, C.; Sagara, H.; Sakamoto, S.; Kabe, Y.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. "Identification of dynamin-2-mediated endocytosis as a new target of osteoporosis drugs, bisphosphonates." *Mol. Pharmacol.* **77**, 262-269 (2010).
- 25) Ito, T.; Ando, H.; Suzuki, T.; Ogura, T.; Hotta, K.;

- Imamura, Y.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity." *Science* **327**, 1345-1350 (2010).
- 26) Kume, K.; Iizumi, Y.; Shimada, M.; Ito, Y.; Kishi T.; Yamaguchi, Y.; Handa, H. "Role of N-end rule ubiquitin ligases UBR1 and UBR2 in regulating the leucine-mTOR signaling pathway." *Genes Cells* **15**, 339-349 (2010).
- 27) Sandhu, A.; Handa, H.; Abe, M. "Synthesis and applications of magnetic nanoparticles for biorecognition and point of care medical diagnostics." *Nanotechnology* **21**, 442001 (2010).
- 28) Maekawa, N.; Hiramoto, M.; Sakamoto, S.; Azuma, M.; Ito, T.; Ikeda, M.; Naitou, M.; Acharya, H. P.; Kobayashi, Y.; Suematsu, M.; Handa, H.; Imai, T. "High performance affinity purification for identification of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ interacting factors using magnetic nanobeads." *Biomed. Chromatogr.* **25**, 466-471 (2011).
- 29) Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. "Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms." *Cell. Mol. Life Sci.* in press (2011).
- 30) Hatakeyama, M.; Kishi, H.; Kita, Y.; Imai, K.; Nishio, K.; Karasawa, S.; Masaike, Y.; Sakamoto, S.; Sandhu, A.; Tanimoto, A.; Gomi, T.; Kohda, E.; Abe, M.; Handa, H. "A two-step ligand exchange reaction generates highly water-dispersed magnetic nanoparticles for biomedical applications." *J. Mater. Chem.* in press (2011).
- 31) 浦野房三. 線維筋痛症. 総論. *神経内科* 2010;72(5), 453-457
- 32) 浦野房三. 未分化型脊椎関節炎. *モダンフイジシャン* 2010: 30(12), 1505-1509
- 33) 浦野房三. 鑑別診断. 線維筋痛症診療ガイドライン2009 2010: 20-27.
- 34) 浦野房三. 脊椎関節炎総論. *リウマチ病学テキスト* 2010: 156-158
- 35) 浦野房三. 強直性脊椎炎. *リウマチ病学テキスト* 2010: 159-162
- 36) 三木健司、行岡正雄、浦野房三、後藤 眞. 慢性頭痛疾患: 線維筋痛症とリウマチ性脊椎関節炎の治療反応性の相違. *日本脊椎関節炎学会* 2010;2(1):79-87
- 37) 行岡正雄. 行岡病院のリウマチ外来. *北区医師会会誌*144号. 2010
- 38) 行岡正雄、行岡千佳子、村田紀和. 関節リウマチに合併した線維筋痛症: 臨床リウマチ. 22. 99-105. 2010. 3
- 39) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司. 整形外科領域の線維筋痛症: *神経内科*72巻第5号475-479. 2010. 5
- 40) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司. 膠原病とうつ病: *総合臨牀*Vol. 59. No. 05. 1253-1257. 2010. 5
- 41) 行岡正雄、行岡千佳子、三木健司. 線維筋痛症と睡眠障害: *ねむりと医療*Vol. 3. No. 01. 15-1. 2010. 9
- 42) 行岡正雄、七川歆次、行岡千佳子他. 気圧の変動が関節リウマチの自律神経に及ぼす影響. *臨床リウマチ*. 2010. 9
- 43) 三木健司、行岡正雄. リウマチ性脊椎関節炎の治療 (線維筋痛症との合併に注意): *Modern Physician* Vol.30 No.12 1561. 1568. 2010. 12
- 44) Nakano M, Osada K, Misonoo A, Fujiwara K, Takahashi M, Ogawa Y, Haga T, Kanai S, Tanaka D, Sasuga Y, Fluvoxamine and sigma-1 receptor agonists dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 cells. *Life Sciences* 2010; 86: 309-314
- 45) Osada K, Ogawa Y, Haga T, Nakano M,

Life Sciences 2010; 86: 309-314

45) Osada K, Ogawa Y, Haga T, Nakano M, Tanaka D, Sasuga Y, Asakura M, Yamaguchi N. Chronic trifluoperazine treatment increased P-glycoprotein in the rat brain. J. St.

Marianna Univ 2010; 38(1): 7-13.

46) Takahashi K, Miyoshi H, Otomo M, Osada K, Yamaguchi N, Nakashima H. Suppression of dynamin GTPase activity by sertraline leads to inhibition of dynamin-dependent endocytosis. Biochem Bio Res Comm 2010; 391: 382-387.

47) K. Osada, T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, M. Nakano, M. Asakura, N. Yamaguchi. Fluvoxamine and Sigma-1 Receptor Agonists Dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate Induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 Cells. 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

48) Y. Ogawa, H. Matsui, K. Osada, T. Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Milnacipran was a substrate for P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

49) T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, K. Takahashi, D. Tanaka, S. Sasuga, M. Nakano, M. Asakura, K. Osada. The expression and transporter function of P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22, 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

50) 宮前多佳子、菊地雅子、原 拓磨、原 良紀、今川智之、渡辺由佳、横田俊平. 小児期に発症した線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向.

日本小児科学会誌114巻9号 (2010.12) 印刷中.

51) 宮岡等、宮地英雄. 持続性身体表現性疼痛障害 精神科治療学第25巻 増刊号 今日の精神科治療ガイドライン2010年版 184-5頁 2010.10.22

52) 宮岡等、宮地英雄. 特集: 歯科・口腔外科をめぐると心身医学 「口腔領域の愁訴と医原性要因」心身医学 第49巻 第10号 別冊 1089-1091頁 2009.10.1.

53) 宮地英雄、和気裕之、三橋晃、玉置勝司 吉田芳子、宮岡等. 高齢者の口腔内セネストパチー老年精神医学雑誌 第20巻 第2号 160-164頁 2009.2.

54) 宮地英雄、和気裕之、宮地有香、斉田牧子 池田龍典、三橋晃、玉置勝司、宮岡等. 咬み合わせの異常感を訴える症例の精神医学的検討 神奈川県精神医学会誌 57号 19-26頁 2008.3.3

55) 玉置勝司、和気裕之、三橋晃、佐氏英介、池田浩子、島田淳、宮地英雄、宮岡等. 22. 精神疾患を顎関節症、咬合異常等と診断して治療を続けた 臨床のアクシデント&ピットホール/デンタルダイヤモンド社477号 66-67頁 2008.8.1.

2. 学会発表

1) 岡 寛. 線維筋痛症の痛みのPain Vision による評価、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.

2) 岡 寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症に対する薬物療法の考え方 「抗痙攣薬の適応と有効性」、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.

3) 岡 寛. 改訂された線維筋痛症の新しい診断基準 (ACR2010) の本邦患者の評価、第25回日本臨床リウマチ学会、2010年11月.

4) 植田弘師. 慢性疼痛時の神経可塑性を担うリゾホスファチジン酸、第39回日本慢性疼痛学会

(特別講演)、2010年2月(東京)

5) 植田弘師、西依倫子. 線維筋痛症へのシーズ創出、第83回日本薬理学会年会(シンポジウム)、2010年3月(大阪)

6) 西依倫子、小川智世、植田弘師. 線維筋痛症モデルとしての繰り返し低温ストレス(ICS)における塩酸ピロカルピンの鎮痛効果、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

7) 西依倫子、植田弘師. 繰り返し低温ストレス(ICS)による線維筋痛症モデルの作成、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

8) 永井潤、馬琳、植田弘師. 神経因性疼痛の初発分子機構を担うリゾホスファチジン酸(LPA)ミクログリア活性化における関与、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

9) 永井潤、馬琳、植田弘師. 神経因性疼痛を担うリゾホスファチジン酸特異的脱随、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

10) 内田仁司、植田弘師. 神経因性疼痛を担う疼痛関連遺伝子のエピジェネティクス、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

11) 佐々木恵太、植田弘師. In vivo electroporation法を用いたmuオピオイド受容体遺伝子の脳局所導入とモルヒネ鎮痛の特異性、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

12) 植田弘師. 慢性疼痛の初発原因分子としてのリゾホスファチジン酸 - フィードフォワード性 de novo LPA合成、第52回脂質生化学会(招待講演)、2010年6月(群馬)

13) 植田弘師. 神経障害性疼痛における de novo リゾホスファチジン酸の生合成を介するフィードフォワード機構、第32回日本疼痛学会(招待講演)、2010年7月(京都)

14) Hiroshi Ueda. Epigenetic control of opioid receptor gene expression in neuropathic pain model. INRC (招待講演)、2010年7月(スウェーデン)

15) 植田弘師. 神経因性疼痛におけるオピオイド受容体遺伝子のエピジェネティクス転写制御機構の解明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

16) 三浦裕、植田弘師. 特定脳領域へのMOP遺伝子レスキューマウスにおけるモルヒネ鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説の証明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

17) 西健也、植田弘師. モルヒネ鎮痛における疼痛モダリティー特異的な脳領域の同定、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

18) Hiroshi Ueda. RESCUE OF SPECIFIC PROMOTER-REGULATED MU-OPIOID AND NMDA RECEPTOR GENE INTO BRAIN LOCI OF K/O MICE - PAIN SPECIES-SPECIFIC BRAIN LOCI FOR MORPHINE ANALGESIA AND TOLERANCE. 13th IASP (Topical Symposium), 2010年 8-9月(モンテリオール)

19) Michiko Nishiyori and Hiroshi Ueda. INTERMITTENT COLD STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE - PHARMACOLOGY AND NEUROBIOLOGY. 13th IASP, 2010年 8-9月(モンテリオール)

20) Michiko Nishiyori, Tomoyo Ogawa, Kouhei Araki and Hiroshi Ueda. PILOCARPINE SUPPRESSES HYPERALGESIA INDUCED BY INTERMITTENT COLD STRESS AS AN EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE. 13th IASP, 2010年 8-9月(モンテリオール)

21) 内田仁司、植田弘師. Epigenetic gene silencing underlying negative symptoms in neuropathic pain (難治性神経因性疼痛における疼痛関連遺伝子群のサイレンシング制御機構)、

- 日本神経化学会(Neuro2010)、2010年9月(神戸)
- 22) 植田弘師. Feed-forward system of peripheral and central chronic pain through lysophosphatidic acid" (リゾホスファチジン酸を介した末梢性および中枢性の慢性痛のフィードフォワード性増幅機構)、日本神経化学会 Neuro2010 (招待講演)、2010年9月(神戸)
- 23) 植田弘師. モルヒネによる痒み誘発と末梢性鎮痛効果に関する最近の話題、国際痒みシンポジウム(招待講演)、2010年10月(東京)
- 24) 植田弘師. 線維筋痛症の痛みの分子生理・薬理学、第2回線維筋痛症学会(教育講演)、2010年11月(東京)
- 25) 西依倫子、荒木康平、小川智世、植田弘師. 線維筋痛症モデルとしての冷温繰り返しストレス(ICS)モデルマウスにおける塩酸ピロカルピンの効果、第2回線維筋痛症学会、2010年11月(東京)
- 26) Jun Nagai, Lin Ma and Hiroshi Ueda. Lysophosphatidic acid and Neuropathic pain - involvement of microglia activation. SFN, 2010年 11月 (サンディエゴ)
- 27) Hitoshi Uchida and Hiroshi Ueda. Epigenetic gene silencing via NRSF in chronic neuropathic pain. SFN, 2010年 11月 (サンディエゴ)
- 28) 植田弘師. Initiating mechanisms for neuropathic pain through lysophosphatidic acid -feed-forward biosynthesis and demyelination. 第20回日韓薬理学合同セミナー/第63回西南部会 (シンポジウム)、2010年11月(鹿児島)
- 29) 植田弘師. 末梢神経性の神経障害性疼痛発生機序、生理学研究所痛み研究会(教育講演)、2010年12月(岡崎)
- 30) 迎武紘、平佳代、荒木康平、西依倫子、植田弘師. 線維筋痛症と種々の抗アロディニア薬- 臨床治療効果との比較、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)
- 31) 西健也、三浦裕、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. オピオイド受容体欠損マウスへの脳領域特異的遺伝子レスキューと疼痛モダリティとの関連、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)
- 32) 三浦裕、西健也、荒木康平、内田仁司、黒須洋、植田弘師. 恒常的活性化オピオイド受容体レスキューによる鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)
- 33) 荒木康平、内田仁司、植田弘師. 慢性疼痛とエピジェノミクス創薬：新しい分子標的としてのヒストン脱アセチル化酵素、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)
- 34) 馬琳、植田弘師. 神経障害性神経因性疼痛の発症機序の解明：リゾホスファチジン酸産生を介する脊髄ミクログリアの活性化、平成22年度日本薬学会九州支部、2010年12月(長崎)
- 35) 松本美富士、大辻孝昭、西岡洋右. Rheumatology Emergencyの概念の必要性. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム、神戸、2010.
- 36) 松本美富士、大辻孝昭、西岡久寿樹. 本邦プライマリ・ケア医の線維筋痛症に対する疾患認知度の経年的変化. 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム、神戸、2010.
- 37) 松本美富士. 本邦における線維筋痛症の実態と問題点. 第6回日本疲労学会総会・学術集会、シンポジウムIV線維筋痛症. 大阪、2010.
- 38) 松本美富士. 線維筋痛症の米国リウマチ学会(ACR)予備的診断基準について、内科の立場から. 第2回日本線維筋痛症学会学術集会、カレントトピクス①. 東京、2010.
- 39) 松本美富士、岡 寛、西岡久寿樹. 本邦リ

ウマチ医における線維筋痛症の診療実態. 第2
回日本線維筋痛症学会学術集会、2010、東京.

40) 松本美富士、岡 寛、岡本連三、近藤正一、
松原 司、澁谷美雪、村澤 章.

線維筋痛症診療における日本リウマチ財団登録
リウマチケア看護師制度の意義. 第2回日本線
維筋痛症学会学術集会、2010、東京.

41) 松本美富士、岡 寛、岡本連三、近藤正一、
松原 司、澁谷美雪、村澤 章. 日本リウマチ
財団の取り組み; リウマチケア看護師制度. 第
25回日本臨床リウマチ学会、パネルディスカッ
ション3 リウマチケア看護職、安全・安心・安
楽のリウマチ医療を目指して. 東京、2010.

42) 松本美富士、西岡久寿樹、浦野房三、行岡
正雄、村上正人、宮岡 等、岡 寛、長田賢一、
斑目健夫、横田俊平. 本邦「線維筋痛症診療ガ
イドライン2009」、第25回日本臨床リウマチ学
会、東京、2010.

43) Hideki Ando, Takumi Ito, Takayuki Suzuki,
Toshihiko Ogura, Kentaro Hotta, Yuki Yamaguchi,
Hiroshi Handa. “Cereblon, A Primary Protein Target
for the Thalidomide Birth Defect” OIST Seminar、独
立行政法人 沖縄科学技術研究基盤整備機構、
2010.4.8.

44) 安藤秀樹、伊藤拓水、鈴木孝幸、小椋利彦、
堀田健太郎、山口雄輝、半田 宏. “初めて見つ
かったサリドマイド催奇性の標的タンパク質セ
レブロン”、埼玉大学 脳科学セミナー、埼玉大
学 脳科学融合研究センター、2010. 4. 23.

45) 半田 宏. “サリドマイド催奇性の分子機構
の解明”、日本ケミカルバイオロジー学会 第5
回年会、慶應義塾大学 日吉キャンパス 協生館、
2010. 5. 18-19.

46) Sakamoto Satoshi, Handa Hiroshi. “Development
of highly functionalized magnetic beads applicable to
drug discovery research”, Particles 2010 Conference,

the Regal Sun Resort, Orlando, FL (USA), 2010.5.22-
25.

47) Hideki Ando, Takumi Ito, Takayuki Suzuki,
Toshihiko Ogura, Kentaro Hotta, Yuki Yamaguchi,
Hiroshi Handa. “Cereblon, A Primary Target for the
Thalidomide Birth Defect” 2nd Joint Meeting of the
SFBD and JSBD 2010, From Cells to Organs,
Institute Pasteur (France), 2010.5.26-28.

48) Takumi Ito, Hideki Ando, Yuki Yamaguchi and
Hiroshi Handa. “Identification of a primary target of
thalidomide teratogenicity by using high-performance
affinity magnetic beads” Cancer summer symposium,
MIT, MA (USA), 2010.6.10-12.

49) Hideki Ando, Takumi Ito, Takayuki Suzuki,
Toshihiko Ogura, Kentaro Hotta, Yuki Yamaguchi,
Hiroshi Handa. “Cereblon, A First Protein Target for
the Thalidomide Birth Defect” 9th International
Meeting on Zebrafish Development and Genetics,
Overture Center, Madison, WI (USA), 2010.6.16-20.

50) 伊藤拓水、安藤秀樹、山口雄輝、半田 宏.
“サリドマイド催奇性における主要な標的因子
セレブロンの同定”、東北大学 加齢医学研究所
セミナー、東北大学 加齢医学研究所、2010.7.2.

51) 半田 宏. “高機能性磁性ビーズの作製およ
び医療バイオへの応用”、静岡県立大学 月例薬
学セミナー、静岡県立大学 大学院薬学研究科、
2010.7.20.

52) 半田 宏. “アフィニティFGビーズによるサ
リドマイド催奇性の原因因子の解明”、慶應義
塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室セミナー、
慶應義塾大学 医学部リサーチパーク、2010.7.26.

53) 半田 宏. “薬剤標的タンパク質から創薬へ
の可能性と課題”、平成22年度維持会員定例会
議ならびに学術懇話会、霞ヶ関ビル 東海校友会
館、2010.7.28.

54) 半田 宏. “アフィニティ磁性ビーズによる

- サリドマイド催奇性の原因因子の発見”、北東北ナノメディカルクラスター研究会 サマーキャンプ、秋田ビューホテル、2010.7.30.
- 55) 半田 宏. “ビーズテクノロジーによるサリドマイド催奇性原因因子の解明”、がん研究開発費 骨髄腫に関する研究班第一回班会議、慶應義塾大学 薬学部、2010.8.7.
- 56) 半田 宏. “半世紀の戦い～サリドマイドの機構を解明”、東工大バイオフェスタ2010、東京工業大学 蔵前ホール、2010.8.19.
- 57) 半田 宏.. “サリドマイド催奇性の謎を解き明かしたアフィニティFGビーズ”、学習院大学生命科学シンポジウム、学習院大学 西5号館、2010.10.9.
- 58) 半田 宏. “医療バイオへの応用に向けた磁性ビーズの高機能化”、幹細胞実用化に向けた評価基盤技術開発プロジェクト、産業技術総合研究所、2010.10.12.
- 59) 半田 宏. “アフェニティ磁性ビーズの作製と医療バイオへの応用”、文部科学省 学術研究高度化推進事業 ハイテクリサーチセンターシンポジウム、慶應義塾大学 理工学部 日吉キャンパス、2010.11.6.
- 60) 半田 宏. “医療バイオの応用に向けた磁性ビーズの高機能化”、(社)表面技術協会 『ナノテク部会』研究会：ナノマテリアルの創製・機能化・応用展開、東京理科大学 森戸記念館、2010.11.8.
- 61) 畠山 士、西尾広介、政池由佳、岸 寛、羽生尚広、伊藤拓水、安藤秀樹、坂本 聡、半田 宏. “アフィニティ磁性ビーズの作製及びそれを用いた生体物質の革新的分離・精製技術”、第16回高分子ミクロスフェア討論会、福井大学 総合研究棟、2010.11.12.
- 62) 山口雄輝、安藤秀樹、伊藤拓水、半田 宏. “サリドマイドによる催奇性の分子機構：ナノビーズ技術を用いたアプローチ”、第20回日本医療薬学会年会、幕張メッセ、2010.11.13-14.
- 63) 半田 宏. “アフィニティFGビーズによるサリドマイド催奇性の原因因子の解明”、次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、東京大学理学部 小柴ホール、2010.11.27.
- 64) Hideki Ando, Takumi Ito, Takayuki Suzuki, Toshihiko Ogura, Yuki Yamaguchi, Hiroshi Handa . “Characterization of thalidomide teratogenicity by zebrafish biology”、第16回武田科学振興財団生命科学シンポジウム、シェラトン都ホテル東京、2010.12.1-2.
- 65) 安藤秀樹、伊藤拓水、堀田健太郎、山口雄輝、半田 宏. “ゼブラフィッシュ発生工学を用いたサリドマイド催奇性機構の解明（ワークショップ）”、第33回日本分子生物学会 第83回日本生化学会大会 合同大会（BMB2010）、神戸ポートアイランド、2010.12.7-10.
- 66) 伊藤拓水、安藤秀樹、鈴木孝幸、小椋利彦、山口雄輝、半田 宏. “サリドマイド催奇性における主要な標的因子の同定”、第33回日本分子生物学会 第83回日本生化学会大会 合同大会（BMB2010）、神戸ポートアイランド、2010.12.7-10.
- 67) 伊藤雄気、梨本明宏、羽瀬康嘉、坂本 聡、加部泰明、半田 宏. “内分泌攪乱物質ビスフェノールAの生体内作用機構解析”、第33回日本分子生物学会 第83回日本生化学会大会 合同大会（BMB2010）、神戸ポートアイランド、2010.12.7-10.
- 68) 半田 宏. “ケミカルターゲットから生命の謎への挑戦”、東京大学 分生研セミナー、東京大学 分子細胞生物学研究所、2010.12.16.
- 69) 半田 宏. “アフィニティ磁性ビーズの作製と医療バイオへの応用”、東京農業大学 先端研究タイプAプロジェクトシンポジウム「食材に含

有される生体調節機能物質のケミカルバイオロジー2」ープロジェクト最終報告会ー、東京農業大学 世田谷キャンパス 図書館4階 視聴覚ホール、2011.2.28.

70) 半田 宏. “半田ピースによるサリドマイド催奇性の原因因子の発見”、日本化学会第91春季年会 ケミカルバイオロジーシンポジウム、神奈川大学 横浜キャンパス、2011.3.27.

71) 半田 宏. “機能性磁性ナノ粒子を用いた病態分子メカニズムの解明”、日本化学会第91春季年会 ナノ生体分子科学、神奈川大学 横浜キャンパス、2011.3.27.

72) 半田 宏. “標的分子の同定から生命の謎への挑戦”、日本農芸化学会シンポジウム「標的分子への結合から解き明かされる食品因子の新たな生理機能性」、京都女子大学、2011.3.28.

73) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Okochi T, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. The 49th ACNP (American College of Neuropsychopharmacology) Annual Meeting, Miami Beach, Florida, USA, Dec 5-9(7), 2010, poster

74) Hashimoto R, Takeda M. Schizophrenia and Dysbindin, a Susceptibility Gene, The 25th Anniversary Conference, Korean Society of Biological Psychiatry, Seoul, Korea, Oct 1, 2010. Oral

75) Hashimoto R, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Yamamori H, Takeda M. Translational Research For Schizophrenia: Genes,

Intermediate Phenotypes, and Function. 11th Australasian Schizophrenia Conferwnce , Sydney, Australia, Sep 22-24, 2010. invited speaker

76) Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H, Yamamori H, Ishii R, Kazui H, Iwata N, Takeda M. The Impact of a Genome-Wide Supported Psychosis Variant in the ZNF804A Gene on Memory Function in Schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(11), 2010. poster

77) Yamamori H, Hashimoto R, Takamura H, Verral L, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Ito A, Takeda M. Dysbindin1 and NRG genes expressions in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster

78) Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Tanimukai H, Tagami S, Morihara T, Okochi M, Tanaka T, Kudo T, Iwase M, Kazui H, Takeda M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis, 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April. 10-14(12), 2010. poster

79) Yasuda Y, Hashimoto R, Takamura H, Ohi K, Fukumoto M, Nemoto K, Ohnishi T, Yamamori H, Takahashi H, Iike N, Kamino K, Yoshida T, Ishii R, Iwase M, Kazui H, Takeda M. AKT1 gene is associated with

- attention and brain morphology in patients with schizophrenia. 2nd Biennial Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, April, 10-14(13), 2010. poster
- 80) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者の痛みの感受性、平成22年度岡崎生理研研究会『痛みの病態生理と神経・分子機構』岡崎、12.2-3(2), 2010.口演
- 81) 中江文、橋本亮太、前田尚悟、奥知子、安達友紀、福本素由己、大井一高、安田由華、山森英長、酒井規広、阪上学、石垣尚一、上出寛子、萩平哲、武田雅俊、柴田政彦、眞下節、統合失調症患者における痛覚感受性の変化、第3回日本運動器疼痛研究会、名古屋、10.27-28(27), 2010.口演
- 82) 橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症の中間表現型解析—その現状と展望. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10.7-9(9), 2010. シンポジウム
- 83) 大井一高、橋本亮太、安田由華、福本素由己、山森英長、紙野晃人、池澤浩二、疇地道代、岩瀬真生、数井裕光、笠井清登、武田雅俊、SIDMAR1遺伝子の Gln2Pro 多型は統合失調症のリスク及び前頭前皮質の賦活化と関連する. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10.7-9(9), 2010. ポスター
- 84) 安田由華、橋本亮太、山森英長、大井一高、福本素由己、高村明孝、毛利育子、谷池雅子、武田雅俊、広汎性発達障害におけるリンパ芽球を用いた mRNA 発現定量解析についての検討. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10.7-9(9). 2010. ポスター
- 85) 福本素由己、橋本亮太、安田由華、大井一高、山森英長、井池直美、岩瀬真生、数井裕光、武田雅俊、統合失調症における Remission の研究. 第32回日本生物学的精神医学会. 福岡. 10.7-9(9), 2010. ポスター
- 86) 山森英長、橋本亮太、高村明孝、Verrall Louise、安田由華、大井一高、福本素由己、伊藤藤彰、武田雅俊、統合失調症患者由来のリンパ芽球における、統合失調症関連遺伝子、Dysbindin1、NRG1、の発現、Neuro2010、神戸、9.2-4(3), 2010. ポスター
- 87) 橋本亮太、大井一高、安田由華、福本素由己、岩瀬真生、井池直美、疇地道代、池澤浩二、高屋雅彦、高橋秀俊、石井良平、数井裕光、岩田仲生、武田雅俊、統合失調症のゲノムワイド関連解析にて見出された ZNF804A 遺伝子のリスク多型は統合失調症の記憶機能と関連する、第106回日本精神神経学会、広島、5.20-22(22), 2010. 口演
- 88) 行岡正雄他. 関節リウマチ(RA)の睡眠状態、日本リハビリテーション医学会. 2010.5
- 89) 行岡正雄他. 線維筋痛症(FM)の睡眠状態、日本リハビリテーション医学会. 2010.5
- 90) 行岡正雄. 線維筋痛症(FM)と整形外科疾患、日本疲労学会. 2010.6
- 91) 行岡正雄. 多発性付着部炎と線維筋痛症、脊椎関節炎学会. 2010.9
- 92) 行岡正雄他. 線維筋痛症(FM)と整形外科(リウマチ性)疾患、第二回日本線維筋痛症学会. 2010.11
- 93) 宮岡等. 第3回群馬線維筋痛症を語る会 特別講演「線維筋痛症と精神疾患の複雑な関係」(前橋市) 2010.4.1.
- 94) 宮岡等. 日本線維筋痛症学会 第2回学術集会 シンポジウム講演 「線維筋痛症と精神疾

患の鑑別と合併」(東京都新宿区) 2010. 11. 13.
95) 小林剛、三橋晃、島田淳、澁谷智明、宮地英雄、宮岡等、和気裕之、玉置勝司. 第22回日本顎関節学会総会・学術大会、第14回日本口腔顔面痛学会総会・学術大会 P-77-TMJ「咬合違和感と精神障害の関連性について」(東京江戸川区) 2009. 7. 25.

96) 浦野房三. 脊椎関節炎の臨床—強直性脊椎炎と未分化型脊椎関節炎— 第54回日本リウマチ学会総会 神戸市 2010年4月22日-25日

97) 浦野房三. 脊椎関節炎の臨床—線維筋痛症との関連を考えながら 第19回埼玉県北部リウマチ研究会 熊谷市 2010年6月17日

98) 秋岡親司、土屋邦彦、家原知子、中島浩司、細井 創、浦野房三. 若年発症の脊椎関節炎の4例: 小児期の臨床像について 第20回日本脊椎関節炎学会学術集会 大宮市 2010年9月11日

99) 浦野房三. 脊椎関節炎の臨床 生物学的製剤の可能性を考える会 奈良市 2010年10月23日

100) 浦野房三. 脊椎関節炎の臨床—強直性脊椎炎, 未分化型脊椎関節炎を主に— 盛岡市 2010年10月31日

101) 浦野房三. 線維筋痛症と生物学的製剤 第2回日本線維筋痛症学会 東京 2010年11月14日

102) K. Osada, T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, M. Nakano, M. Asakura, N. Yamaguchi.

Fluvoxamine and Sigma-1 Receptor Agonists Dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate Induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 Cells. 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

103) Y. Ogawa, H. Matsui, K. Osada, T. Haga, M. Nakano, K. Takahashi, K. Fujiwara, T. Yanagida, S. Kanai, D. Tanaka, Y. Sasuga, M. Asakura. Milnacipran was a substrate for

P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22 cells. 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

104) T. Haga, Y. Ogawa, H. Matsui, K. Takahashi, D. Tanaka, S. Sasuga, M. Nakano, M. Asakura, K. Osada. The expression and transporter function of P-glycoprotein in the hippocampal neuronal in vitro system of HT22, 41th Annual Meeting of Neuroscience, 2010. 11.

105) 宮前多佳子, 原拓磨, 菊地雅子, 原良紀, 今川智之, 横田俊平. 小児期発症線維筋痛症におけるコエンザイム Q の動態とその補充効果の検討. 113回日本小児科学会総会・学術集会.

106) 菊地雅子, 原 拓磨, 宮前多佳子, 今川智之, 横田俊平, 奈良精悟. 多発性胃潰瘍に伴う幽門狭窄で経口摂取困難となった線維筋痛症の1男児例. 第2回線維筋痛症学会.

107) 奈良精悟, 菊地雅子, 原 拓磨, 宮前多佳子, 今川智之, 横田俊平. 院内学級教師からみた線維筋痛症の1男児例. 第2回線維筋痛症学会.

108) 宮前多佳子, 菊地雅子, 磯崎仁太郎, 横田俊平. 顕著な摂食障害・体重減少を呈した若年性線維筋痛症症例の検討. 第2回線維筋痛症学会.

宮前多佳子. シンポジウム「線維筋通称の全体像をどうとらえるか」小児科—子どもの発育と線維筋痛症. 第2回線維筋痛症学会.

109) 横田俊平. ランチョンセミナー 小児の線維筋痛の今—疾患の認識と子どもたちの生活向上に向けて—. 第2回線維筋痛症学会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- マグネタイト微粒子の製造方法

特許第4621911号 平成22年11月12日

特許第4669951号 平成23年1月28日

． 線維筋痛症の診断マーカー

(国際特許申請中)

2件取得 1件申請中

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

線維筋痛症の特異的マーカーと痛みの定量化に関する研究

研究代表者：岡 寛

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究協力者：山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨 線維筋痛症の特異的マーカーが存在しないため、他の筋疾患で特異的に陽性となる電位依存性K⁺チャンネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する抗体（抗VGKC抗体）の有無について検討した。線維筋痛症と慢性広範囲疼痛の病態の差異を痛みの定量システムを使用し、比較検討した。

A. 研究目的

FM患者が筋肉の不随意運動、こむらがえり、筋硬直、筋肥大を伴う場合が臨床的によく観察される点に着目し、全身性の疼痛は認めないがこの様な筋肉の不随意運動を特徴とする疾患であるアイザックス症候群に着目し、その患者で陽性となる電位依存性K⁺チャンネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する抗体（抗VGKC抗体）の有無について検討する。また、FM患者における痛みの閾値の低下がどの臨床的段階でおこるかを痛みの定量化システム（Pain Vision）を使用して、慢性広範囲疼痛（CWP）と比較検討する。

B. 研究方法

① FM患者22例、健常者コントロール13例の血清について抗VGKCモノクローナル抗体を用いたRIA法で測定した。同じ血清について電位依存性Ca⁺チャンネル（voltage-gated calcium channel：VGCC）に対する抗体（抗VGCC抗体）も同様に検討した。

② 米国リウマチ学会（ACR）の1990年の基準を満たすFM患者116人（男性20例、女性96例の最小感知電流（痛みの閾値）と痛み度をPain Vision®を使用して測定した。対照として、有痛性の慢性広範囲疼痛（CWP）69例（全員女性）を測定し、比較検討した。

（倫理面への配慮）

血清検体は、連結可能なコード番号化した。患者には、文書による同意を得た。

C. 研究結果

① FM患者22例、健常者コントロール13例の血清を用いて抗VGKC抗体を検討した。その結果、

5例のFM患者で抗VGKC抗体が陽性であり、2例は強陽性であった。22例のFM患者のうち、基礎にうつ病が認められる6例に関しては抗VGKC抗体が陰性であった。次に、抗VGKC抗体が陽性患者5例のうち3例において抗けいれん剤での治療を実施し、全例で痛みVASが著明に改善した。抗VGCC抗体は、22例全例が陰性であった。

② CWPの平均年齢は41.0歳であり、最小感知電流（閾値）の平均は、7.63であり、性と年齢をマッチさせた健常人と差がなかった。これに対して、FM女性98人の平均年齢は50.4歳とやや高かったが、最小感知電流は、平均で7.56と性と年齢をマッチさせた健常人より有意に低下していた。痛み度は、CWP群が217.46、FM群が458.40でFM群が有意に高かった。

D. 考察

抗VGKC抗体が陽性患者5例のうち3例において抗けいれん剤が著明に反応し、抗体価も低下した。従って、このマーカーはFMに特異的で疾患活動性の評価にも有用な可能性もある。現在、症例数を蓄積している。

FMの痛みの評価では、前年度に痛みの定量化が示されたが、今年度はFMの前段階であるCWPと比較し、閾値の低下がCWPでは認められず、FMになって初めて閾値低下が確認された、この系からも、CWPはFMの臨床的な前段階であることが示唆された。

E. 結論

①抗VGKC抗体は、うつに分類されないFMに認められ、疾患活動性のマーカーの候補でもあった。

②FMは、CWPと比較して、痛みの閾値の低下と

痛み度の上昇が明白であり、CWPの進展した状態であることが考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). 岡寛. ペインクリニックで使用する薬の新展開: E. 疾患別治療薬、18. 線維筋痛症の薬物療法、ペインクリニック別冊秋号、2010. 10; 31: S425-431.
- 2). 岡寛. リウマチ病セミナーXXI 治療と副作用、線維筋痛症 (FM) の新しい治療薬、前田晃・小松原良雄・福田眞輔・吉川秀樹・志水正敏・塩沢俊一・村田紀和・佐伯行彦・西林保朗編、永井書店、2010. 12; 210-215.
- 3). 岡寛. 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴、線維筋痛症、Medicina、2011. 2; 48 (2): 231-233.
- 4). Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishio ka K. Development of the Japanese version of t

he Fibromyalgia Impact Questionnaire (JFIQ): The Psychometric assessments of reliability and validity, Int. J.Rheumatol Dis, 2011; 14:74-80.

2. 学会発表

- 1) 岡寛. 線維筋痛症の痛みのPainVision による評価、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.
- 2) 岡寛、西岡久寿樹. 線維筋痛症に対する薬物療法の考え方 「抗痙攣薬の適応と有効性」、日本線維筋痛症学会第2回学術集会、2010年11月.
- 3) 岡寛. 改訂された線維筋痛症の新しい診断基準 (ACR2010) の本邦患者の評価、第25回日本臨床リウマチ学会、2010年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

FMにおける診断マーカー (国際特許申請中)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

研究課題：線維筋痛症の種々の実験動物モデルの確立と治療薬候補化合物の薬理的評価

研究分担者：所属機関 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野
氏名 植田 弘師

[研究要旨]

線維筋痛症は難治性疼痛疾患の一つで、様々な治療法が試みられるものの特効薬となる治療法の確立には至っていない。我々はこれまで、基礎研究において本疾患の動物モデルを作製し様々な疼痛の特徴を報告してきた。本年度は、鎮痛薬のスクリーニングとして、抗うつ薬および塩酸ピロカルピンに認められた有効な鎮痛効果を報告する。

A. 研究目的

線維筋痛症の新しい動物モデルの作製および治療戦略の基盤作り

これまでに、繰り返し低温ストレス (ICS: intermittent cold stress) 型モデルにおける両側性の慢性疼痛、性腺摘出後の雌性マウス優位な性差学的特徴を報告してきた。薬物を用いた検討では、モルヒネの低感受性が臨床と類似する結果であった一方で、ガバペンチンの強力な上位脳における鎮痛効果を示すことを明らかにしている。本年度は、さらにあらたな治療法の確立を目的に塩酸ピロカルピンおよび抗うつ薬をモデル動物に投薬した時の過敏応答の変化を観察した。

B. 研究方法

実験動物には6週齢(体重18-22g)のC57BL/6J系雄性マウスを用いた。疼痛評価法には熱刺激誘発性疼痛試験法を用いた。

ストレス性疼痛モデルの作製

ICSモデル：マウスを30分ごとに室温(24℃)と低温(4℃)に変化させ、夜間は低温で飼育した。CCS (Constant Cold stress) モデル：ICSと同じ実験期間中、夜間および日中連続して低温(4℃)で飼育した。また、これらの対照群として実験期間中、夜間および日中連続して室温(24℃)で飼育したマウスを対照群とした。

薬物投与方法

ICS暴露の5日後(P5)において、塩酸ピロカルピンを腹腔内投与し60分間10分毎に経過観察を行った。また抗うつ薬はP1またはP5において、ミルナシプラン(SNRI)、パロキセチン(SSRI)、フルボキサミン(SSRI)、アミトリプチリン(三環系)、ミアンセリン(四環系)をそれぞれ脊髄クモ膜下腔内投与し、疼痛閾値の変化を30, 60,

180分後で観測評価した。薬物の用量は、過去の論文報告および、当研究室のプレ実験で得られた既知の値を参考にして検討している。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学動物実験委員会 (IACUC) による許可を受け、長崎大学動物実験指針および疼痛実験に対する国際委員会にて定められる方法準じて実施した。(承認番号：0706130596号)

C. 研究結果

1. ストレス誘発性疼痛閾値評価

ICSマウスの熱刺激性疼痛閾値を評価した所、ICSのP1, 5, 12, 19, 25 (post stress day 1, 5, 12, 19 and 25) における疼痛閾値は、P1からP25以降まで長期に渡り、有意な過敏閾値の低下を示した。

2. ストレスモデルにおける塩酸ピロカルピンの鎮痛評価

塩酸ピロカルピンを腹腔内投与した時の鎮痛効果を、熱刺激性過敏閾値にて測定した時、過敏応答を示していたICSモデルの閾値が投与10分後以降から有意に上昇し、強い鎮痛効果を示す事が明らかとなった。この時の用量は通常ドライアイ・ドライマウスに使用されるのより低用量で副作用の問題は少ないと考えられる。また、この鎮痛効果は一過性のものであったが、5日間連続投与を行ってもその鎮痛効果の程度が減弱する事はなく、耐性はおきない事を確認した。

3. ストレスモデルにおける抗うつ薬の鎮痛評価

ミルナシプランを脊髄クモ膜下腔内投与した時の鎮痛効果を、投与後30, 60分および180分後の熱刺激性過敏閾値にて経時的に測定した。対照群においては、それぞれの用量において

閾値の変化が認められなかった。一方、ICS P1のマウスに投与すると、投与後30分に閾値は有意に上昇し、正常値レベルまで回復することが分かった。投与後60分には鎮痛作用は50-60%程度まで減弱したが持続性が認められ、180分後においても同程度の鎮痛作用が認められていた。この鎮痛効果は翌日24時間以降には再び過敏レベルまで低下していることを確認した。パロキセチン、フルボキサミン、アミトリプチリン、ミアンセリンを同様に検討したところ、それぞれミルナシプランと類似する結果が得られ有効性が認められた。

D. 考察

過去の報告において、ICSモデルと対照的に冷温環境で連続曝露したCCSモデルの疼痛閾値(アロディニア)の変化を比較すると、CCSモデルでは数日間しか持続しない一過性の疼痛が発現するのに対してICSモデルでは長期持続性のある過敏応答が認められることを明らかにしている。本年度においては、これがさらに長期であることを示すデータを報告しているが、この25日以降も持続する長期性は繰り返すストレスが重要であることが考えられる。本研究では、線維筋痛症に多く併発する事で知られるシェーグレン症候群のドライアイ・ドライマウスの治療に使用される塩酸ピロカルピンが有効であった事を明らかにした。この事は、臨床使用において大変有効な治療手段になると考えられる。また、臨床使用頻度の高い抗うつ薬の脊髄クモ膜下腔内投与により、この繰り返しストレス誘発性の中枢性疼痛機構の異常に対して有効な鎮痛効果が得られることが明らかとなり、今後の異常機構の大きな手掛かりになりうると期待される。

E. 結論

ICSモデルが臨床における線維筋痛症の病態と多くの場合類似することが次第に明らかにされてきているが、今後はそれらの点からメカニズム解明や治療指針の提案に繋げることの重要性が期待される。我々はストレスの繰り返し曝露により誘発される痛みがアロディニア、過敏応答ともに長期性に及ぶ原因の重要因子であることを報告している。本研究では、我々は2つの新たな結論を見いだしており、1つ目として長期性が過去に報告しているのよりもさらに長い期間も持続することを見いだした。また2つ目に、臨床使用頻度およびそのエビデンスレベルが高い抗うつ薬の有効性である。抗うつ薬の作用点はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害によるものであ

るとされるが、脊髄に投与することで直接的に下降性抑制を担うセロトニン神経あるいはノルアドレナリン神経系を賦活化し、有意な鎮痛効果が認められたと考えられる。現段階でその詳細は不明であるが、下降性抑制系の減弱が注目される中枢性の疼痛メカニズムの機構異常を解明する手掛かりになりうると考えている。また、これまでの臨床報告に基づき、基礎の動物モデルレベルでも抗うつ薬の有効な鎮痛作用が期待されるエビデンスになりうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Matsumoto M, Kondo S, Usdin TB, Ueda H: Parathyroid hormone 2 receptor is a functional marker of nociceptive myelinated fibers responsible for neuropathic pain. *J Neurochem.* 112: 521-530, 2010
- 2) Uchida H, Sasaki K, Ma L, Ueda H: Neuron-restrictive silencer factor causes epigenetic silencing of K(v)4.3 gene after peripheral nerve injury. *Neuroscience.* 166:1-4, 2010.
- 3) Ma L, Uchida H, Nagai J, Inoue M, Aoki J, Ueda H: Evidence for de novo synthesis of lysophosphatidic acid in the spinal cord through phospholipase A2 and autotaxin in nerve injury-induced neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 333:540-546, 2010
- 4) Nishiyori M, Nagai J, Nakazawa T, Ueda H: Absence of morphine analgesia and its underlying descending serotonergic activation in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Neurosci Lett.* 472: 184-187, 2010
- 5) Xie W, Uchida H, Nagai J, Ueda M, Chun J, Ueda H: Calpain-mediated down-regulation of myelin-associated glycoprotein in lysophosphatidic acid-induced neuropathic pain. *J Neurochem.* 113: 1002-1011, 2010
- 6) Uchida H, Ma L, Ueda H: Epigenetic gene silencing underlies C-fiber dysfunctions in neuropathic pain. *J Neurosci.* 30: 4806-4814, 2010
- 7) Ma L, Nagai J, Ueda H: Microglial activation mediates de novo lysophosphatidic acid production in a model of neuropathic pain. *J Neurochem.* 115: 643-653, 2010
- 8) Nagai J, Uchida H, Matsushita Y, Yano R, Ueda M, Niwa M, Aoki J, Chun J, Ueda H: Autotaxin

and lysophosphatidic acid1 receptor-mediated demyelination of dorsal root fibers by sciatic nerve injury and intrathecal lysophosphatidylcholine. *Mol Pain*. 6: 78, 2010

9) 植田弘師、松本みさき：化学療法に伴う神経因性疼痛メカニズム 日整会誌 84：24-30、2010

10) 植田睦美、植田弘師：動物実験からみたパクリタキセル誘発性末梢神経障害 ペインクリニック 31(7)885-892、2010

2. 学会発表

1) 植田弘師：慢性疼痛時の神経可塑性を担うリゾホスファチジン酸、第39回日本慢性疼痛学会(特別講演)、2010年2月(東京)

2) 植田弘師、西依倫子：線維筋痛症へのシーズ創出、第83回日本薬理学会年会(シンポジウム)、2010年3月(大阪)

3) 西依倫子、小川智世、植田弘師：線維筋痛症モデルとしての繰り返し低温ストレス(ICS)における塩酸ピロカルピンの鎮痛効果、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

4) 西依倫子、植田弘師：繰り返し低温ストレス(ICS)による線維筋痛症モデルの作成、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

5) 永井潤、馬琳、植田弘師：神経因性疼痛の初発分子機構を担うリゾホスファチジン酸(LPA)ミクログリア活性化における関与、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

6) 永井潤、馬琳、植田弘師：神経因性疼痛を担うリゾホスファチジン酸特異的脱随、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

7) 内田仁司、植田弘師：神経因性疼痛を担う疼痛関連遺伝子のエピジェネティクス、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

8) 佐々木恵太、植田弘師：In vivo electroporation法を用いたmuオピオイド受容体遺伝子の脳局所導入とモルヒネ鎮痛の特異性、第83回日本薬理学会年会、2010年3月(大阪)

9) 植田弘師：慢性疼痛の初発原因分子としてのリゾホスファチジン酸-フィードフォワード性de novo LPA合成、第52回脂質生化学会(招待講演)、2010年6月(群馬)

10) 植田弘師：神経障害性疼痛における de novo リゾホスファチジン酸の生合成を介するフィードフォワード機構、第32回日本疼痛学会(招待講演)、2010年7月(京都)

11) Hiroshi Ueda: Epigenetic control of opioid receptor gene expression in neuropathic pain model. INRC (招待講演)、2010年7月(スウェーデン)

12) 植田弘師：神経因性疼痛におけるオピオイド受容体遺伝子のエピジェネティクス転写制

御機構の解明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

13) 三浦裕、植田弘師：特定脳領域へのMOP遺伝子レスキューマウスにおけるモルヒネ鎮痛耐性とアンチオピオイド性グルタミン酸-NMDA受容体仮説の証明、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

14) 西健也、植田弘師：モルヒネ鎮痛における疼痛モダリティー特異的な脳領域の同定、第31回鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会、2010年8月(名古屋)

15) Hiroshi Ueda: RESCUE OF SPECIFIC PROMOTER-REGULATED MU-OPIOID AND NMDA RECEPTOR GENE INTO BRAIN LOCI OF K/O MICE - PAIN SPECIES-SPECIFIC BRAIN LOCI FOR MORPHINE ANALGESIA AND TOLERANCE. 13th IASP (Topical Symposium), 2010年 8-9月(モントリオール)

16) Michiko Nishiyori and Hiroshi Ueda: INTERMITTENT COLD STRESS-INDUCED EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE - PHARMACOLOGY AND NEUROBIOLOGY. 13th IASP, 2010年 8-9月(モントリオール)

17) Michiko Nishiyori, Tomoyo Ogawa, Kouhei Araki and Hiroshi Ueda: PILOCARPINE SUPPRESSES HYPERALGESIA INDUCED BY INTERMITTENT COLD STRESS AS AN EXPERIMENTAL FIBROMYALGIA MODEL IN MICE. 13th IASP, 2010年 8-9月(モントリオール)

18) 内田仁司、植田弘師：Epigenetic gene silencing underlying negative symptoms in neuropathic pain (難治性神経因性疼痛における疼痛関連遺伝子群のサイレンシング制御機構)、日本神経化学会(Neuro2010)、2010年9月(神戸)

19) 植田弘師：Feed-forward system of peripheral and central chronic pain through lysophosphatidic acid" (リゾホスファチジン酸を介した末梢性および中枢性の慢性痛のフィードフォワード性増幅機構)、日本神経化学会 Neuro2010 (招待講演)、2010年9月(神戸)

20) 植田弘師：モルヒネによる痒み誘発と末梢性鎮痛効果に関する最近の話題、国際痒みシンポジウム(招待講演)、2010年10月(東京)

21) 植田弘師：線維筋痛症の痛みの分子生理・薬理学、第2回線維筋痛症学会(教育講演)、2010年11月(東京)

22) 西依倫子、荒木康平、小川智世、植田弘師：線維筋痛症モデルとしての冷温繰り返しストレス(ICS)モデルマウスにおける塩酸ピロカルピンの効果、第2回線維筋痛症学会、2010