

応を示している。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 行岡正雄、七川歙次、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
- 7) 三木健司、行岡正雄、浦野房三他。慢性疼痛疾患：繊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誌2巻1号。2010.9

479。2010.11

8) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

若年性線維筋痛症の臨床的特徴と性格傾向

研究分担者 横田俊平 横浜市立大学発生成育小児医療学 教授

研究要旨 若年性線維筋痛症の臨床的特徴や性格傾向の検討をおこなった。発症は11.7±2.4才で、中核的臨床症状である全身疼痛と慢性疲労はそれぞれ100%、97.0%と高率で、QOL障害程度からみた重症度は66.7%がStage2以上で日常生活に支障あり、登校障害は93.9%に認められた。性格傾向は凝り性、責任感強い、負けず嫌い、真面目、我慢強い、といった妥協を許さず、頑固な気質が目立って認められた。転帰は2/3の症例が小児科や児童精神科受診や生活環境見直し目的の入院により効果を得て完全回復、または改善に至った。しかし薬物療法は概して効果が乏しかった。

A. 研究目的

当施設で経過観察し得た若年性線維筋痛症症例を対象に、その臨床的特徴や患児の性格傾向について評価を行った。

B. 研究方法

若年性線維筋痛症33例（男児9例、女児24例）を対象に末梢血白血球数、ヘモグロビン、血小板数、CRP、血清アミロイドA、甲状腺ホルモン、抗核抗体、抗SS-A/Ro抗体を測定し、線維筋痛症と他疾患との鑑別を行った。線維筋痛症症例の平均発症年齢、疾患診断年齢、調査時年齢はそれぞれ11.7±2.4才、12.7±2.4才、14.4±2.8才であった。

線維筋痛症の診断にはACRの診断基準を用いた。圧痛点については複数の小児リウマチ医による確認を行った。また診断確定までの医療機関受診歴、病型分類（原発性・続発性）、臨床症状、性格傾向、重症度、臨床経過・転帰について検討をおこなった。性格傾向についての調査は患児または保護者に、それぞれの性格傾向について、「真面目」「完全主義」「自己中心的」などの各項目について、(a)あてはまる、(b)どちらともいえない、(c)あてはまらない、のいずれかを選択してもらい、(a)=+1点、(b)=0点、(c)=-1点として集計し、検討をおこなった。

生活障害の程度については、その指標として「QOLの障害程度からみた重症度の評価」を用いて検討した。

予後については、平均観察期間31.7±23.3か月のQOL障害程度を指標に完全回復、改善、不変の3群に分けて評価した。

C. 研究結果

症例は診断確定までに平均2.8カ所の医療機関を受診しており、延べ84ヶ所の受診医療機関のうち、小児科は41施設（50%）、整形外科は21

施設（25%）を占めており、以下内科（10施設、11.9%）、児童精神科・精神科（7施設、8.3%）、神経内科（2施設、2.4%）、脳外科（1施設、1.2%）、リハビリテーション科（1施設、1.2%）、児童相談所（1施設、1.2%）などであった。発症から診断確定までに要した期間は平均11.5±14.4か月であった。

臨床症状は、全身疼痛を33例全例に認め、慢性疲労も32/33例（97.0%）と極めて高頻度であった。関節痛28/33例（84.8%）と筋肉痛23/33例（69.7%）も頻度が高く、また線維筋痛症に特徴的なアロディニアは25/33例（75.8%）に認め、睡眠障害は24/33例（72.7%）、平熱として36度未満の低体温は12/33例（36.3%）に認めた。

性格傾向についての家族・本人への調査の結果、(1)凝り性、(2)責任感強い、(3)負けず嫌い・勝気、(4)真面目、(5)我慢強い、などの性格傾向に高い点数を得た。

生活障害の程度はstage1:11/33例（33.3%）、Stage2:9/33例（27.3%）、Stage2-3:7/33例（21.2%）、Stage3:4/33例（12.1%）、Stage3-4:1/33例（3.0%）、Stage4:1/33例（3.0%）であった。33例中22例（66.7%）がStage2以上であり日常生活に支障をきたしていると判断された。また不登校、繰り返し遅刻・早退を含めた登校障害は31/33例（93.9%）にも上った。

平均観察期間31.7±23.3か月内の予後について完全回復、改善、不変の3群に分けた結果、完全回復10/33例（30.3%）、改善12/33例（36.4%）、不変11/33例（33.3%）で、約2/3の症例が完全回復または改善の転帰にあった。いずれも継続的な小児科受診と児童精神科受診、生活環境見直しのための入院を行った例であった。

一方、薬物療法は概して効果が乏しかった。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は30/33例（9

0.9%)で無効、3/33例(9.1%)で部分的な効果を認めた。ノイロトロピンは8例に試み、5例で無効、3例で部分的に効果があった。抗うつ薬は鎮痛効果に乏しく、副作用出現例が多く、三環系抗うつ薬は投与した4例とも無効、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は1例に用いたが無効、GABAトランスポーター活性剤はガバペンチン、プレガバリン投与症例それぞれ1例であったが、いずれも無効であった。

D. 考察

2008年、我々は若年性線維筋痛症24例の特徴について報告したが、症例の平均発症年齢は今回の検討とほぼ同じであった。発症から診断までに要した期間はこのとき9.9か月であったが、今回の検討でも短縮傾向はみられず、平均で一年近くの時間を要していた。本疾患の主訴である痛みは全身疼痛、関節痛、筋肉痛のいずれも頻度が高く、延べ受診医療機関のうち1/4が整形外科を占めていた実態に反映していた。また、慢性疲労の自覚も高頻度で、痛みと疲労感の二つが患児のQOLに強く影響を及ぼし、高率の登校障害を来していることが明らかになった。自験例の患児からは、“だるさのため痛みが強く感じられる”といった表現も聴取されている。これらの症状は、天候や患児の対人環境による変動が顕著で、自験例では、痛みのために動けず、ストレッチャーで入院した男児が、“この子は痛くてナースコールも押せないんですよ。”と心配する母が病棟を出た途端に、寝そべてマンガを読み始めたこともある。

小児の性格を評価する検査には質問紙法として、児童・生徒向け主要5因子性格検査(Five Factor Personality Inventory - Children (FFPI-C))やY-G性格検査(矢田部-ギルフォード性格検査)などがあるが、本症患児において、人とのコミュニケーションにストレスを自覚したり、トラブルのある症例が散見されることより、今回は対人関係における特徴のうかがえる性格傾向を含め、独自の方法により検討した。前述の2つの方法が一個人の性格傾向を最終的に分析・分類するものであるのに対し、本検討法は線維筋痛症という共通の疾患と診断された33例における性格傾向が、総スコアがプラスの項目については平均以上に目立つものとして容易に把握できた。評価の結果、妥協を許さず真面目な性格が特徴として認められた。成人例では、完全主義、強迫、執着などの性格特性がみられることが報告されているが、小児例でも共通した結果となった。また、「他人への気遣い・気配りをよくする」傾向が認められたが、当施設入院症例の実際では、この性格気質は同時に

「他人に気遣い・気配りを求める」ものでもあり、“コミュニケーション過敏”であるあまりの“コミュニケーション障害”が入院生活において垣間見えた。

E. 結論

今回の性格傾向の評価結果は、質問紙法であるため被検者の意識的側面しか捉えられず、意図的な回答の欺瞞に弱いという懸念はあるが、本症に性格特性の関与は大きいと考えられる。今後、症例数を増やし、信頼性と妥当性をより確かにした評価法を模索したい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G.

1. 研究発表

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.

2. 学会発表

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.

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.

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.

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.

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むけて～. 第2回線維筋痛症学会.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害に関する研究

研究分担者 長田賢一

聖マリアンナ医科大学医学部講師

研究要旨：初めに、日本語版 FIQ (JFIQ: Japanese Fibromyalgia Impact Questionnaire) にて信頼性を初めに検討し、その妥当性を検証した。JFIQ の信頼性は SF-36, BDI-II を用いて検証した結果は、信頼妥当性が証明された。次に、線維筋痛症患者の疼痛と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）で評価した結果では、疼痛と睡眠障害との相関関係を認めた。従って、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの関係を証明した。また疼痛が強いほど、JFIQ の運動機能に障害を示し、仕事への支障に影響することが示された。睡眠障害の程度が強いほど、JFIQ の不安感、抑うつ気分が強くなることも示された。線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の相関を明らかにし、疼痛改善には睡眠障害の治療が必要であることを証明した。

A. 研究目的

初めに、我々は欧米で線維筋痛症に病状の把握に広く用いられている FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) の日本語版(JFIQ)を作成した。そこで JFIQ の信頼性と妥当性を検討することを目的とした。

次に、臨床的には睡眠障害を改善しないと、疼痛が良くならない症例が多く認められるが、線維筋痛症の疼痛と睡眠障害の関係については、国内外を見ても未だ研究がないのが現状である。

そこで本研究は、疼痛の程度と睡眠障害の質との関連を調査することを目的とした。

B. 研究方法

病歴、既往歴、心理社会的適応、精神症状、対人関係などについて診察後、線維筋痛症と米国リウマチ病学会の診断基準で診断された 59 症例（男性：11 人、女性：48 人）に対して、JFIQ にて疼痛と睡眠障害の程度を測定し、Beck Depression inventory-II (BDI-II)、SF-36 にて JFIQ の信頼妥当性を検討した。尚 DSM-IV 診断基準においてすべての症例は他の精神科疾患を合併していないことを確認した。

（倫理面への配慮）十分なインフォームドコンセントを行い、試験の目的およびプライバシーの守秘、撤回の自由などを理解された患者のみに文章で同意を得た。尚、本試験は当院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2 回試行した JFIQ の一致率の信頼性分析の結果は、 α 係数が 0.92 と信頼性は高いと解析した。

SF-36 の疼痛、身体機能、日常役割機能の総合得点が JFIQ 総合得点との相関性がそれぞれ -0.60, -0.61, -0.69 と高かった。項目別で見ると、JFIQ の身体機能と SF-36 の身体機能と日常役割機能との相関がそれぞれ、-0.72, -0.64 と高値を示した。JFIQ の仕事遂行能力と SF-36 の日常役割機能と疼痛がそれぞれ、-0.61, -0.72 と高値を示した。JFIQ の疼痛と SF-36 の疼痛、日常役割機能が -0.63, -0.84 と高値を示した。JFIQ の不安と SF-36 の心の健康が相関係数 -0.67 と高い相関を示した。JFIQ の抑うつ気分と SF-36 の心の健康と BDI-II が -0.63, 0.62 と高い相関を示した。従って、JFIQ の総合得点だけでなく、各項目とも SF-36, BDI-II と高い相関性を示し、JFIQ の信頼妥当性を証明できた。

次に、線維筋痛症の疼痛の程度と睡眠障害について、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）の結果を因子分析解析を行った。

疼痛因子 1 と睡眠障害は、夜間睡眠障害因子 2 と昼間眠気因子 3（無呼吸症候群因子）の 3 因子に分かれた。

疼痛因子 1 と夜間睡眠障害因子 2 との Pearson の相関係数は、0.611 と有意確率 0.001 であった。疼痛が強くなるほど、夜

間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの結果であった。

疼痛因子1と昼間眠気因子3との相関係数は、0.008であった。従って、疼痛と昼間眠気因子3とは相関がないとの結果であった。

さらに、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）をJFIQにより検証するため、JFIQの各項目との相関を検証した。

疼痛因子1とは、JFIQの痛みの程度とは相関係数0.630であり、1%水準で有意に相関を認めた。その他の項目では、運動機能、仕事への支障の程度、疲労感が相関を強く認めた。JFIQ総合得点との相関係数は、0.693であり、1%水準で有意に相関を認めた。

夜間睡眠障害因子2はJFIQの項目の朝起床時の気分、不安感、抑うつ気分、運動機能に高い相関を認めた。JFIQ総合得点との相関係数は、0.569であり、1%水準で有意に相関を認めた。従って、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）はJFIQの各項目で示す症状、機能障害とも高い相関を示し、線維筋痛症の症状を評価するのに充分妥当性が示された。

最後に、8週間以上～12週間での疼痛変化量と睡眠障害因子変化量の相関係数を検討した。Pearsonの相関係数は、0.552で有意確率は、0.022であり、有意な正の相関を表しました。従って、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

D. 考察

線維筋痛症の疼痛と睡眠障害との関係を疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）調査した結果、疼痛と睡眠障害とは相関があり、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの関係を証明した。さらに、変化量で比較すると、疼痛が改善されている人ほど、睡眠も改善されており、逆に同様に、疼痛が改善されていない人ほど睡眠が改善されていないとの結果であった。

この結果から、疼痛と睡眠障害は負のスパイダルを形成しており、疼痛が悪化すると、睡眠障害も悪化し、逆に、睡眠障害が悪化しても疼痛が悪化するという悪循環を形成しているため、疼痛の治療にはこの悪循環を改善しなければならないことになる。

疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医

科大学式）を、JFIQを用いて検証した結果は、疼痛、睡眠障害ともにJFIQの総合スコアと強い相関を認め、疼痛睡眠障害評価試験（聖マリアンナ医科大学式）がJFIQと同様に線維筋痛症の症状の評価が充分可能であり、信頼妥当性が証明された。また疼痛が強いほど、JFIQの運動機能に障害を示し、仕事への支障に影響することが示された。睡眠障害の程度が強いほど、JFIQの不安感、抑うつ気分が強くなることも示された。

E. 結論

JFIQの信頼性はSF-36, BDI-IIを用いて検証した結果は、信頼妥当性が証明された。

線維筋痛症において、疼痛と睡眠障害との相関関係を認めた。従って、疼痛が強くなるほど、夜間睡眠障害がひどくなる。また逆に、夜間睡眠障害があると疼痛もひどくなるとの関係を証明した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Osada K, Oka H, Isomura T, Nakamura I, Tominaga K, Takahashi S, Kojima A, Nishioka 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.
- 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
- 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.
- 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.

2. 学会発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
特記事項なし。
2. 実用新案登録
特記事項なし。
3. その他
特記事項なし。

線維筋痛症の発症メカニズムの解析と疾患マーカーの確立

研究分担者 半田 宏 東京工業大学 ソリューション研究機構／大学院生命理工学研究科 教授

研究要旨 本研究では、線維筋痛症の発症原因を分子レベルで解明することを目指し、線維筋痛症に対して奏効のある薬剤ガバペンチンの新規誘導体を合成し、市販されている誘導体を含めた2種類のガバペンチン誘導体を機能性磁性微粒子（FGビーズ）に固定化し、薬剤の構造部位ごとに認識する標的因子を探索した。固定化位置の異なるガバペンチン固定化微粒子を用いたアフィニティ精製の結果を比較することで、今後の創薬開発研究に意義ある情報が提供できるものと考えられる。

A. 研究目的

線維筋痛症に奏効のある薬剤ガバペンチン等の生体内標的因子をアフィニティ精製によって単離・同定し、ガバペンチンの薬理機構を解析し、線維筋痛症の発症原因を分子レベルで解明する。

B. 研究方法

本研究で利用したナノテクノロジーは当研究室が独自に開発した機能性磁性微粒子（FGビーズ）である。FGビーズは適度な親水性と高い分散性を有する高性能アフィニティ精製用担体であり、磁性酸化鉄のフェライト（ferrite）のナノ粒子をスチレンとグリシジルメタクリレート（GMA）の共重合体で被覆し、さらに最表面をポリGMAで均一に被覆されている。そのため、GMAのエポキシ基を利用して様々なリガンドを共有結合によりFGビーズ上に固定化することが可能である。本技術の特長は、細胞粗抽出液から薬剤結合因子（タンパク質）をワンステップでアフィニティ精製できることであり、比較的弱い結合因子も簡便に単離することができ、生体内で形成している複合体を一挙に単離することも可能である。

本研究では2種類のガバペンチン誘導体を用い、それぞれの構造部位ごとに認識する標的因子を探索した。これにより、薬理活性を示す薬剤の部分構造を決定でき、薬剤の構造活性相関の情報が得られる。

本研究班の臨床研究から、線維筋痛症は中枢神経系の異常によるものと考えられているため、本研究ではマウス脳抽出液からの生体内薬剤標的因子の精製を検討した。マウス脳抽出液は細胞質画分と細胞膜画分に分けて調整した。細胞質画分はDignamらの報告を参考に調製し、細胞膜画分は界面活性剤オクチルグルコシドを用いて調製した。

（倫理面への配慮）

実験マウスを用いる研究については、動物愛

護管理法ならびに文部科学省から通達された実験動物を用いた研究等に関する指針を遵守して、聖マリアンナ医科大学の実験動物委員会の許認可と指導の下に行われた。

C. 研究結果

本年度は、市販品として入手できるガバペンチン誘導体Iとは異なるガバペンチン誘導体IIを固定化した微粒子の調整を検討した。誘導体IIの合成は困難だったが、最終的には合成に成功した。固定化モデル実験として、スクシンイミドを有するFGビーズに対してFmocリジンを固定化したところ、十分量のリジンがビーズ上に固定化されることが分かった。同様の手法を用いてFGビーズへの誘導体IIの固定化を試み、誘導体II固定化ビーズの作製に成功した。現在、誘導体II固定化ビーズを用いたガバペンチン標的因子のアフィニティ精製を検討している。

D. 考察

ガバペンチン誘導体I固定化FGビーズを用いたアフィニティ精製により、膜タンパク質画分からフィラメント状と考えられるアクチンを同定した。これまでにアクチンの形状の違いによって細胞の活性が異なることが報告されているため、今後痛みに関して細胞内アクチンの形状に注目して解析する必要があると考えられる。さらに、ガバペンチン誘導体IIの合成法とビーズへの固定化方法が確立されたことにより、ガバペンチンの構造活性相関に基づいたガバペンチン標的分子の同定が可能となると考えられる。

E. 結論

薬剤の固定化位置が異なるFGビーズを用いたアフィニティ精製によって単離・同定できる薬剤標的因子が異なることになれば、各標的因子が薬剤の化学構造を十分に認識しているものと推察される。今回、2種類のガバペンチン固定化FGビーズを用いたアフィニティ精製の結果を

比較することで、今後の創薬開発研究に対して意義ある情報が提供できるものと考えられる。今後は、アクチンと新規に同定する標的分子が生体内でどのように痛み機構に関わっているのかを解析する予定である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiramoto, M.; Maekawa, N.; Kuge, T.; Ayabe, F.; Watanabe, A.; Masaïke, 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).
2. Masaïke, 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).
3. 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).
4. 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).
5. Sandhu, A.; Handa, H.; Abe, M. "Synthesis and applications of magnetic nanoparticles for biorecognition and point of care medical diagnostics." *Nanotechnology* **21**, 442001 (2010).
6. 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).
7. Ito, T.; Ando, H.; Handa, H. "Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms." *Cell. Mol. Life Sci.* in press (2011).
8. Hatakeyama, M.; Kishi, H.; Kita, Y.; Imai, K.; Nishio, K.; Karasawa, S.; Masaïke, 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).

2. 学会発表

1. 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.
2. 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 "初めて見つけ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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
 13. 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.
 14. 半田 宏 “半世紀の戦い～サリドマイドの機構を解明”、東工大バイオフィェスタ2010、東京工業大学 蔵前ホール、2010.8.19.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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روسフェア討論会、福井大学 総合研究棟、2010.11.12.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 半田 宏 “半田ビーズ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.
 29. 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.
 30. 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.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
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
 - ポリマー被覆微粒子の製造方法およびポリマー被覆微粒子
特許第4669951号 平成23年1月28日
 2. 実用新案登録

なし

特許出願件数 3件
(国内出願 1件、国際出願 2件)

3. その他

