

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担研究報告書

病態解明の統括：研究プラットフォームの確立とシグナル伝達及び
その病態に基づいた治療病型の確立

研究分担者：所属機関 東京医科大学 医学総合研究所
氏名 中島 利博

[研究要旨]

線維筋痛症の5000例を超える患者ネットワークを有する利点を活用し、本研究班に限らず、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通プラットフォームとしての線維筋痛症研究に対する臨床面からの研究プラットフォームを構築することを目的とする。また、中島らが行っているシグナル伝達研究から線維筋痛症の病因・病態へのアプローチを行う。

今年度は、

1．すでに100名を超える線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。対象疾患としてのリウマチ性疾患に関しては200名を超す検体が保管されている。これらの標品すでに複数の班員の研究に供されている。2．疼痛シグナルの主要経路の一つであるカルシウムシグナルの細胞内の一端を司るシノビオリンのロックアウトマウスが完成した。

A. 研究目的

私たちは霞が関アーバンクリニックと海里マリン病院と連携することにより、5000例を超える線維筋痛症と約2000例の関節リウマチ患者情報を有している。これらのネットワークを活用し、本研究班のみならず緒についたばかりの線維筋痛症研究の振興と発展のため、以下の二種類の共通基盤、すなわち、研究プラットフォームを構築することを目的とする。また、中島らが行っている分子病態学的アプローチを行い、から線維筋痛症の病因・病態を明らかにする。

B. 研究方法

1 - 1．上記の二つの医療施設を受診された患者のうち、同意を得られた方々より、西岡らの提唱する線維筋痛症の活動性の指標、すなわち疼痛スコア、並びに各身体症状をサンプリングする。

1 - 2．得られたデータは匿名化され、かつ、エクセルにて作成したシートにデータバンク化する。具体的には、各部位の疼痛の有無を 1 もしくは0として表記する。また、身体症状も有無に応じ1 もしくは0と表記される。

1 - 3．上記のように暗号化され構築された症例データバンクは複数の臼井・長田・山野各分担研究員と協力し多変量解析を行う。

2 - 1．1の中から、さらに末梢血の採取に同意を得られた群に関しては、情報に従い、血漿・血清、ならびに末梢血有核細胞を保存する。さらに、人工関節置換術の必要な症例に関しては関節組織の病理標本と滑膜細胞の採取・保存を行う（検体データバンク）。

(倫理面への配慮)

上記のようにデータの匿名化・暗号化を行ない、かつ十分に説明の後、書面にて納得いただいた症例のみを対象とする。患者の不利益・個人情報への遺漏には十二分に留意している。さらに、これらの研究は東京医科大学の臨床研究にて承認されている（課題名：線維筋痛症およびリウマチ性疾患の病因解明と治療法開発に関する研究 東京医科大学 医学研究倫理審査番号 1468）

C. 研究結果

1．症例データバンク：150名を超える症例データバンクがすでに構築された。さらに、1) 治療効果。2) 重症度。3) 予後判定の三点から多変量解析を行った結果、いくつかの身体症状が有意差を持って他の事象とは独立に1) ~ 3) に関与していることが明らかとなった（論文準備中）。これらの結果を各班員の有する病態モデル・細胞系などに外挿することにより病

態研究に対する研究プラットフォームとなることが期待される。

2. 検体データバンク：100名以上の線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿がストックされた。疾患対象としての関節リウマチに関しては、上記に加え関節液、関節滑膜などのサンプリングも行っている。すでに大部分の本研究班員を前述した東京医科大学の医学研究倫理審査会に共同研究者としての承認が得られたため、複数の班員に供与し、共通プラットフォームとしての意義づけがなされようとしている。

病態研究に関しては疼痛の主要シグナルの一つであるカルシウムシグナルを司る小胞体のE3ユビキチンリガーゼ シノビオリンの遺伝子改変動物が完成した。今後、これらの動物の解析を行う。

D. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yagishita N, Aratani S, Leach C, Amano T, Yamano Y, Nakatani K, Nishioka K, Nakajima T : RING-finger type E3 ubiquitin ligase inhibitors as novel candidates for the treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 30: 1281-6, 2012.
- 2) Tanabe C, Maeda T, Zou K, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H : The ubiquitin ligase synoviolin up-regulates amyloid β production by targeting a negative regulator of γ -secretase, Rer1, for degradation. *J Biol Chem.* 28: 287(53):44203-11, 2012.
- 3) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Kanazawa T, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K : The Japanese version of the modified ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity *Mod. Rheumatol.* 2012. in press. (オンラインではすでに閲覧可能)

2. 学会発表

- 1) Daisuke Hasegawa, Nobuyuki Matsumoto,

Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Scott L. Friedman Toshihiro Nakajima, Fumio Itoh : E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrosis, The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012), Taipei, Taiwan, February 16-19, 2012.

- 2) Toshihiro Nakajima : Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
- 3) 中島利博 : 私たちの考える慢性疼痛への包括的医療の理想郷とは、市民公開講座「現代の痛み・難病に対する最新の治療 ~変形性関節症、関節リウマチ、線維筋痛症について~」(2012年4月22日、高知)
- 4) Toshihiro Nakajima : ER stress signaling as a chronicity of inflammation, The 32nd Korean College of Rheumatology (KCR) Korean College of Rheumatology annual scientific meeting and 6th International symposium, the Sejong University Convention Center, Seoul, South Korea, May18-19, 2012.
- 5) 島津央, 澁谷美雪, 上村致信, 中谷孝, 中島利博 : チーム治療における鑑別診断について, 第46回高知リウマチ研究会(2012年6月15日、高知)
- 6) 西森美佐子, 澁谷美雪, 上村致信, 中谷孝, 中島利博 : 線維筋痛症における関節超音波検査の有用性, 第46回高知リウマチ研究会(2012年6月15日、高知)
- 7) Toshihiro Nakajima, Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Hidetoshi Fujita, Kusuki Nishioka : What tells us from Post-neonatal knock out of synoviolin, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2012, University Convention Center in Seoul, South Korea, July27, 2012.
- 8) 中島利博 : リウマチ性疾患の現在 - 過去 - 未来への挑戦 - 基盤研究 - 起業・創薬 - 国際貢献 -, 鹿児島大学 講演会(2012年8月27日、鹿児島)
- 9) 中島利博, 荒谷聡子, 臼井千恵, 八木下尚子, 西岡健弥, 山野嘉久, 藤田英俊, 伊藤健司, 長田賢一, 中村郁朗, 岡寛, 西岡久寿樹 : 線維筋痛症研究プラットフォームの確率と疼痛シグナル解析モデルの構築, 日本線維筋痛症学会 第4回学術集会(2012年9月16日、長崎)
- 10) 山野嘉久, 渡邊修, 荒谷聡子, 八木下尚子,

- 藤田英俊、臼井千恵、西岡健司、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症における抗 VGKC 複合抗体の測定，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 11) 岡寛、臼井千恵、西岡健弥、山野嘉久、中村郁朗、荒谷聡子、中島利博、西岡久寿樹：線維筋痛症におけるプレガバリンと CPK の上昇について - 臨床例からの解析，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 12) 西森美佐子、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博：線維筋痛症における関節超音波検査の有用性，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月16日、長崎）
- 13) 薦田昭宏、窪内郁恵、澁谷美雪、中谷孝、中島利博：線維筋痛症の運動機能障害に対する理学療法について，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日、長崎）
- 14) 荒谷聡子、臼井千恵、八木下尚子、西岡健弥、山野嘉久、藤田英俊、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、岡寛、西岡久寿樹、中島利博：線維筋痛症における疼痛シグナル解析モデルの構築，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日 16日、長崎）
- 15) 島津央、澁谷美雪、上村到信、中谷孝、中島利博：チーム医療における線維筋痛所の鑑別診断，日本線維筋痛症学会 第 4 回学術集会（2012年9月15日 16日、長崎）
- 16) Chiaki Tanabe, Tomoji Maeda, Kun Zou, Junjun Liu, Shuyu Liu, Toshihiro Nakajima, and Hiroto Komano：Synoviolin is involved in the ubiquitination of Rer1 and regulates the generation of amyloid beta, XIIIth International Symposium on Proteinases, Inhibitors and Biological Control, Portoroz, Slovenia, September 22-26, 2012.
- 17) 荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博：E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析，第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 18) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 19) 中島利博：E3ユビキチン化酵素シノビオリンの機能解析，第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- 20) 藤田英俊、荒谷聡子、中島利博：Combination therapy of carbon-ion irradiation and dendritic cell immunotherapy in mouse lung metastatic model, 第170回東京医科大学医学会総会（2012年11月17日、東京）
- F. 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