

平成25年度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

研究課題：「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、今後、当該分野の研究の振興と発展のための、共通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。

今年度に関しては、引き続き、線維筋痛症患者の末梢血有核細胞、血漿のバンク化を行った。また、同検体を用い疼痛治療薬の作用機序の解析がなされている。

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・個人情報への漏洩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：両施設で合計200名を超える症例データバンクが構築された（2014年2月23日現在）。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。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：2013年2月23日現在、125名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。疾患対象としてのリウマチ性疾患に関しては、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（約250名）。すでに大部分の本研究班員が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、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。

#### 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) 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.* 2013 23(5): 846-50.
- 2) Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudoh K, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 136 (9): 2876-2887.
- 3) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 7(10): e2479
- 4) Usui C, Hatta K, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Okamura S, Ito K, Yamano Y, Nakamura H, Nakajima T, Nishioka K. Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Research & Therapy* 2013 15:R130
- 5) Toyoda Y, Tabata S, Kishi J, Kuramoto T, Mitsuhashi A, Saijo A, Kawano H, Goto H, Aono Y, Hanibuchi M, Horikawa H, Nakajima T, Furukawa T, Sone S, Akiyama SI, Nishioka Y. Thymidine phosphorylase regulates the expression of CXCL10 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2013 in Press

##### 2.学会発表

- 1) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop

on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)

- 2) 小松梨恵、藤井亮爾、佐藤知雄、山野嘉久、遊道和雄、別府諸兄、西岡久寿樹、中島利博: 滑膜炎関連因子SPACIA1によるCDK6の遺伝子発現調節機構の解析, 第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 (2013年4月18~20日、京都)
- 3) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、中島利博、瀬戸口靖弘: 変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎におけるシノビオリンの役割, 第171回東京医科大学医学学会総会 (2013年6月1日、東京)
- 4) Nakajima T, Fujita H, Aratani S, Yagishita N: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 5) Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T: Synoviolin inhibitors have anti-obesity activity. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 6) Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Nishioka K, Nakajima T: The role of Synoviolin in weight control. 5th Annual Ubiquitin Drug Discovery & Diagnostics Conference 2013 (Philadelphia, USA, Jul 22-24, 2013)
- 7) 中島利博: 東京医科大学 - 霞が関アーバンクリニック - 高知だいいちリハビリテーション病院を中心とした線維筋痛症のプラットフォームの構築とその成果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会「招待講演」 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 8) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手眞理子、中谷孝、樺田浩史、中島利博: 線維筋痛症患者に対する星状神経節近傍キセノン光治療の効果, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 9) 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、中島若巳、堤克義、梅原由香里、澁谷美雪、岡村聡子、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症の歩行障害について, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
- 10) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、白井千恵、長田賢一、荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、岡寛、中島利博、西岡久寿樹: FM患者における抗電位依存性K<sup>+</sup>チャネル(VGKC)複合体抗体の高い陽性率, 日本線維筋痛症学会 第5回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)

- 11) 荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、長田賢一、中村郁朗、西岡久寿樹、中島利博: 抗疼痛薬による肥満と小胞体ストレスの関与, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 12) 西森美佐子、尾崎鈴子、梅原由加里、岡村聡子、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、堤克嘉、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所見と疾患活動性の検討, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 13) 岡村聡子、島津央、薦田昭宏、西森美佐子、梅原由加里、澤井健、澁谷美雪、中島若巳、堤克嘉、上村致信、中谷孝、中島利博: 線維筋痛症に対する治療(医学的介入)効果について, 日本線維筋痛症学会 第 5 回学術集会 (2013年10月5~6日、神奈川)
  - 14) 藤田英俊、荒谷聡子、中島若巳、西岡久寿樹、中島利博、諸田沙織、内野博之、須藤カツ子: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 第172回東京医科大学医学部総会 (2013年11月2日、東京)
  - 15) 藤田英俊、八木下尚子、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構, 第90回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会 (2013年11月5日、東京)
  - 16) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、西岡久寿樹、榎田浩史、瀬戸口靖弘、中島利博: シノビオリンを中心とした変異型肺サーファクタント蛋白Cによる間質性肺炎の分子病態モデル, 日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会 (2013年11月16日、東京)
  - 17) 荒谷聡子: リウマチおよび肥満に対する創薬開発を目指したE3ユビキチン化酵素シノビオリン阻害剤の研究, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
  - 18) 藤田英俊: E3ユビキチンリガーゼであるシノビオリンによる体重制御機構, 東京医科大学記念館ポスター発表懇談会 (2013年11月27日、東京)
  - 19) 中島利博: 新規タンパク質・脂質の共役的分解経路の発見と創薬開発への展開 - ロコモティブ症候群とメタボリック症候群の新たな接点 - 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム「特別講演」(2013年12月14日、東京)
  - 20) 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、諸田沙織、内野博之、稲津正人、臼井正彦、西岡久寿樹、中島利博: シノビオリンによる新規エネルギー代謝制御機構の発見 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
  - 21) 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博: リウマチと肥満を標的としたシノビオリン阻害剤の創薬開発研究の展開 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14日、東京)
  - 22) 中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊、榎田浩史、西岡久寿樹、瀬戸口靖弘、中島利博: サーフアクタントタンパク質SP-Cの遺伝子変異をモデルとした肺線維症発症の分子機序へのアプローチ 第3回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム (2013年12月14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
    - 1) 発明の名称: 1, 3, 5-トリアジン誘導体を有する線維化予防又は治療剤  
発明者: 中島利博、瀬戸口靖弘、中島若巳、荒谷聡子、藤田英俊  
出願人: 学校法人 東京医科大学  
出願日: 2012年12月26日  
国内外の別: 国内
    - 2) 発明の名称: 小胞体ストレスシグナルを抑制することによる、薬剤の副作用としての体重増加や肥満を防止するために用いられる肥満防止剤  
発明者: 中島利博、荒谷聡子、臼井千恵、山野嘉久、西岡健弥、藤田英俊、八木下尚子、伊藤健司、中村郁朗、西岡久寿樹  
出願人: 株式会社エム・エス・エス  
出願日: 2013年6月10日  
国内外の別: 国内
    - 3) 発明の名称: IL-2産生抑制  
発明者: 中島利博、荒谷聡子、青野浩之、西岡久寿樹  
出願人: 参天製薬株式会社  
出願日: 2013年3月22日  
国内外の別: 国内なし
  - 2 実用新案登録  
なし
  - 3 その他  
なし

