

厚生労働科学研究費補助金（慢性の痛み対策研究事業）
分担総合研究報告書

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]

いまだ明らかにされていない線維筋痛症の病因・病態研究の振興と発展のため、共通研究プラットフォームを構築することは必要不可欠であろう。そのために、わたしは本研究班員と協力し、症例と検体のバンク化・標準化を試みた。三年間で200名を超える線維筋痛症患者の症例、ならびに末梢血125名の有核細胞、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。今後、これらのサンプルが広く活用されることが望まれる。

A. 研究目的

明らかな病因・病態の明らかでない難治性病態に対して、より多くの、かつき多分野からの研究者の参入がブレークスルーを果すことはしばしば見受けられる。その際に、モデルとなる動物、病態、細胞、分子が整備されていることが重要なキーの一つであることは明白である。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・個人情報への漏れ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：200名を超える症例データバンクがすでに構築された（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：2014年2月23日現在、125名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、関節液、関節滑膜のサンプリングを行った検体が200症例を超えている。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(例 山野班員)。

病態研究に関しては、これらのサンプルを用い疼痛制御に関する薬剤の副作用の一つである肥満のメカニズムを解明した(知的財産2)。また、同様に検体バンクを活用することにより新規疼痛制御候補薬剤の薬理作用の一端を明らかにした(知的財産3)

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) Omurzakova NA, Yamano Y, Saatova GM, Alybaeva MS, Nishioka K, Nakajima T: Prevalence of Group A b-Hemolytic Streptococcus Among Children with Tonsillopharyngitis in Kyrgyzstan: The Difficulty of Diagnostics and Therapy. *Open Rheumatol. J.* 13: 39-46 (2011)
- 2) Sato T, Fujii R, Konomi K, Yagishita N, Aratani S, Araya N, Aono H, Yudoh K, Suzuki N, Beppu M, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T : Overexpression of SPACIA1/SAAL1, a new gene that is involved in synoviocyte proliferation, accelerates the progression of synovitis in mice and humans, *Arthritis Rheum.* 63(12):3833-3842(2011)
- 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 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: reliability and validity. *Mod. Rheumatol.* 22:40-44 (2012)
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: Synoviolin ; a novel regulator for fibrosis, Ubiquitin Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 2) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Is Involved in Liver Fibrogenesis, Ubiquitin

- Drug Discovery and Diagnostics 2011, Four Seasons Hotel, Philadelphia, PA, USA, July 11-13
- 3) 八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博：Locomo meets Metabo、第12回運動器科学研究会（2011年9月2日～3日、高知）
 - 4) 臼井千恵、荒谷聡子、八木下尚子、西岡健弥、伊藤健司、山野嘉久、中島利博、西岡久寿：ACR予備基準2010の本邦での検証、日本線維筋痛症学会第3回学術集会（2011年9月10日～11日、横浜）
 - 5) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, American College of Rheumatology The 75th Annual Scientific Meeting, Chicago, Nov 7-8
 - 6) Naoko Yagishita, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: ER stress signaling as a chronicity of inflammation, 2nd Tokyo-Shanghai Rheumatology Workshop 2011, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 13
 - 7) Toshihiro Nakajima: Locomotive syndrome meets metabolic syndrome, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/the 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 8) Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Teruhisa Kanazawa, Fukami Nakajima, Yoshihisa Yamano, Kusuki Nishioka, Toshihiro Nakajima: The functions of the post-translational modifications in rheumatoid arthritis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 9) Naoko Yagishita, Daisuke Hasegawa, Satoko Aratani, Yoshihisa Yamano, Toshihiro Nakajima: Importance of E3 ubiquitin ligase Synoviolin in fibrogenesis, 1st Bio-Rheumatology International Congress (BRIC) Tokyo/The 8th GARN Meeting, Hilton Tokyo Bay Hotel, Nov 14-16
 - 10) 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.
 - 11) Toshihiro Nakajima: Kyrgyz-Japanese collaboration in medicine, prospects of development., the jubilee international scientific-practical conference "Mirrakhimov's lectures", Kyrgyz Republic, March 27, 2012.
 - 12) 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)
 - 13) 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, May 18-19, 2012.
 - 14) 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）
 - 15) 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）
 - 16) 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, July 27, 2012.
 - 17) 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）
 - 18) 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）
 - 19) 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）
 - 20) 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)
- 21) 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)
 - 22) 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)
 - 23) 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)
 - 24) 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)
 - 25) 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.
 - 26) 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)
 - 27) 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)
 - 28) 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)
 - 29) 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)
 - 30) Nakajima T: Synoviolin rheumatoid arthritis to metabolic disorders. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2013 (Shanghai, China, Mar 30- Apr 1, 2013)
 - 31) 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)
 - 32) 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会総会 (2013年6月1日、東京)
 - 33) 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)
 - 34) 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)
 - 35) 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)
 - 36) 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)
 - 37) 中島若巳、薦田昭宏、澁谷美雪、河手真理子、中谷孝、榎田浩史、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)
 - 38) 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)
 - 39) 山野嘉久、渡邊修、西岡健弥、臼井千恵、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⁺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)
 - 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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会総会 (2013年11月2日、東京)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 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)
- 51) 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: サーファ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

