

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20249052

研究課題名 (和文) シノビオリンを機軸とした関節リウマチの総合的理解

研究課題名 (英文) Integrated study on implication of Synoviolin in multiprocesses of rheumatoid arthritis.

研究代表者

中島利博 (NAKAJIMA TOSHIHIRO)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：90260752

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 ・ 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：関節リウマチ、小胞体ストレス、シノビオリン、線維化、肝硬変、サイトカイン、滑膜細胞細胞

1. 研究計画の概要

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; 以下 RA) は全身性の種々の免疫異常、滑膜細胞の過増殖、骨・軟骨破壊、線維化などの多段階の病的プロセスが相互作用しながら、多関節に同時進行することが知られている。中島らは中でも滑膜細胞の過増殖に着目して研究を進め、その成果が同細胞からの E3 ユビキチン化酵素「シノビオリン」の発見として結実した。小胞体関連分解で機能するシノビオリンは、その酵素活性依存的な抗アポトーシス作用を介して関節症の発症因子として機能し、さらに小胞体関連分解系としては初めてがん抑制遺伝子産物 p53 の制御も行うことを明らかにした。また、他のグループからは抗 TNF α 治療法のバイオマーカーとなる可能性も報告され、その臨床学的重要性が示された。本研究ではこれらの研究成果を発展させ**シノビオリンを機軸としたアプローチにより時・空間的に複雑な RA の総合的理解**を目指している。

2. 研究の進捗状況

一見複雑にみえる現象を個々の素過程に分離・純化した後、統合化・数理化し全体像を理解することが自然科学の本流であり醍醐味である。様々なバックグラウンドのもと恒常性の崩れにより生じる“病気”に対しては、素過程としての病態を詳細な解析をすることに加え、それぞれ個々の素過程 (病態) を統合し総

合的理解をすることが必要である。特に RA は『全身性の種々の**免疫異常**』、『滑膜細胞の**増殖異常**』、『軟骨**変性**』、『骨**破壊**』、『**線維化**』などの多くの病態が複雑に絡み合いながら**多関節で進行**していく、時・空間的に複雑性のある疾患であるため、その総合的理解には素過程の詳細な解析とその統合が必須であるといえる。本研究にて主として遺伝子改変動物を用いた分子細胞生物学的解析により

- ① 滑膜細胞増殖異常の詳細な分子メカニズム
- ② シノビオリン遺伝子の発現の分子機構
- ③ 分泌タンパク質の品質管理に関するシノビオリンを中心とした新規制御機構の発見
- ④ シノビオリンによる線維化制御の発見を行った。特に、③は炎症性サイトカインなどの分泌に関する新たな病態機構と考えられ RA の分子病態の理解に重要な知見となる。

3. 現在までの達成度

上から二番目としてください

4. 今後の研究の推進方策

本研究のボトルネックはシノビオリンの完全欠損マウスが胎性致死 (Yagisita ら JBC 2005) であり、成体、かつ個々の臓器、細胞系譜におけるシノビオリンの機能を解析することが不可能であったことである。この点をクリアするためコンディショナルノックアウトマウスの作出が完成し、現在、解析が進行中である。したがって、今年度、飛躍的な

研究計画の進展が見込まれる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 102 件)

- ① Hasegawa D, Fujii R, Yagishita N, Matsumoto N, Aratani S, Izumi T, Azakami K, Nakazawa M, Fujita H, Sato T, Araya N, Koide J, Tadokoro M, Suzuki N, Friedman SL, Nishioka K, Yamano Y, Itoh F, Nakajima T
E3 ubiquitin ligase synoviolin is involved in liver fibrogenesis
PLoS One 査読あり 5 (10): e13590 (2010)
- ② Bernasconi R, Galli C, Calanca V, Nakajima T, Molinari M
Stringent requirement for HRD1, SEL1L, and OS-9/XTP3-B for disposal of ERAD-LS substrates.
J Cell Biol. 査読あり 188(2):223-35. (2010)
- ③ Izumi T, Fujii R, Izumi T, Nakazawa M, Yagishita N, Tsuchimochi K, Yamano Y, Sato T, Fujita H, Aratani S, Araya N, Azakami K, Hasegawa D, Kasaoka S, Tsuruta R, Yokouti M, Ijiri K, Beppu M, Maruyama I, Nishioka K, Maekawa T, Komiya S, Nakajima T
Activation of synoviolin promoter in rheumatoid synovial cells by a novel transcription complex of interleukin enhancer binding factor 3 and GA binding protein alpha.
Arthritis Rheum. 査読あり 60(1):63-72 (2009)

- ④ Yagishita N, Yamasaki S, Nishioka K, Nakajima T.
Synoviolin, protein folding and the maintenance of joint homeostasis
Nature Clin Prac Rheum 査読あり 4: 91-97 (2008)
- ⑤ Yamasaki S, Yagishita N, Sasaki T, Nakazawa M, Kato Y, Yamadera T, Bae E, Toriyama S, Ikeda R, Zhang L, Fujitani K, Yoo E, Tsuchimochi K, Ohta T, Araya N, Fujita H, Aratani S, Eguchi K, Komiya S, Maruyama I, Higashi N, Sato M, Senoo H, Ochi T, Yokoyama S, Amano T, Kim J, Gay S, Fukamizu A, Nishioka K, Tanaka K, Nakajima T
Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolin'.
EMBO J 査読あり 26(1):113-22 (2007)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 長谷川大輔、松本伸行、八木下尚子、荒谷聡子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博、伊東文生
肝線維化における E3 ユビキチリンリガーゼ シノビオリンの関与
国際科学振興財団フォーラム 分子消化器病学会 第 18 回浜名湖シンポジウム
2010 年 12 月 25 日～26 日
浜名湖
- ② 中島 利博、荒谷 聡子、西岡 久寿樹
東京医大メソッド
第 11 回運動器研究会
2010 年 9 月 10 日～11 日
万平ホテル軽井沢

③ Nakajima T

Hyper-ERAD as a common feature between
RA and liver cirrhosis.

第 1 回上海東京リウマチフォーラム

2010 年 9 月 3 日～5 日

Hotel Inter-continental Pudong Shanghai

高知新聞放送会館 高新 RKC ホール
採録記事は 11 月 14 日に高知新聞に掲載

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

① 『日経産業新聞』 平成 22 年 11 月 11
日 11 面 「肝硬変、酵素たんぱく関与
東京医大など確認 予防・治療薬開発に
道」

② 高知新聞市民公開講座「正しく知ろう、
リウマチ治療の現在 (いま)」
基調講演 2 「リウマチをナオスために
～ナやまないオそれないススメない～」
2009 年 9 月 27 日