

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32645

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15091

研究課題名(和文) 選択的ユビキチン化阻害剤を用いたミスセンス病の治療法開発

研究課題名(英文) Implication of Synoviolin on Limb-Girdles Muscle Dystrophy.

## 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：Limb-Girdle Muscular Dystrophy (LGMD)のtype2Dはジストロフィンと会合する細胞膜糖タンパク質である  $\alpha$ -サルコグリカン遺伝子の変異が原因であるが、試験管内では30%程度の複合体形成活性が残存するが、細胞内では同タンパク質自体が検出できず、最近Sandona博士らは私たちが発見したシノビオリンがその分解の中心的役割を成すことを報告した。本研究ではLGMDの治療法の開発の第一歩として、筋組織特異的シノビオリンノックアウトマウスを作製し、同分子の筋組織における役割を明らかにした。また、シノビオリン阻害剤の筋病態モデルにおける薬理効果を証明した。

研究成果の概要(英文)：The functional discrepancy in missense mutation between in vitro and in vivo remains to be uncovered. To explain this observation, protein degradation system has been interested. For example, type2 Limb-Girdle Muscle dystrophy is known to be caused by missense mutant of  $\alpha$ -sarcoglycan gene. The missense mutant type protein has approximately 30% of residual activity in vitro but the protein is not detected in cell, and Synoviolin plays a crucial role in the degradation of missense  $\alpha$ -sarcoglycan protein. To develop the innovative therapy, we attempted to understand the physiological and pathological role of Synoviolin. By using muscle-specific its knock out mice, we found the gene plays an important role in muscle. We previously developed Synoviolin inhibitor and this inhibitor had protective effect on muscle atrophy model. These two data clearly indicate Synoviolin as a therapeutic target of muscle diseases including Limb-Girdle muscle dystrophy and muscle atrophy.

研究分野：内科学、分子生物学

キーワード：分子病理学 筋ジストロフィー 創薬開発 タンパク質分解系 ユビキチン

## 1. 研究開始当初の背景

ミスセンス変異による疾患群の病態生理学の解明されるべき課題の一つに試験管内のタンパク質の機能と細胞・生体内機能のギャップがある。すなわち、ミスセンス変異により当該タンパク質の試験管内での機能は正常型に比べ低下するものの部分的に残存しているにもかかわらず細胞内では機能が認められない場合がある。これまでは、当該遺伝子の必要性・閾値、もしくは redundancy によりこの現象は説明されてきたが、近年、細胞内で変異タンパク質が不良タンパク質として認識されユビキチン・プロテアソーム経路にて分解され、結果として当該タンパク質が存在できなくなるという新しい機序の存在が明らかにされようとしている。例えば、肢帯型筋ジストロフィー (Limb-Girdle Muscular Dystrophy : LGMD) の type2D の場合、ジストロフィンと会合してジストロフィン糖タンパク質複合体を形成する細胞膜糖タンパク質の一群である -サルコグリカン ( -sarcoglycan : SGCA) 遺伝子の変異が原因であるが、試験管内では 30% 程度の複合体形成活性が残存する。一方、患者細胞内では SGCA タンパク質自体が検出できず、最近、イタリアの Sandonà 博士らは研究代表者が発見したシノビオリンがその分解の中心的役割を成すことを報告した。

## 2. 研究の目的

本研究では Sandonà 博士の有する患者由来筋細胞の細胞生理学的活性、ならびに Tedesco 博士 (イギリス) が作製した患者由来 iPS 細胞を SCID マウスに移植することで得られる LGMD のモデル動物の横紋筋の生理学的機能、すなわち治療効果を指標とした化合物のスクリーニングを行う。さらに、研究代表者は最近、筋細胞の機能発現に重要なミトコンドリアの biogenesis がシノビオリンにより制御されていることを発見した。本研究では筋細胞におけるシノビオリンによる SGCA 分解とミトコンドリア制御経路という2つの経路の重要性を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

シノビオリンの筋における役割を明らかとし、LGMD に対するシノビオリン抑制剤の科学的裏付けを行うために、日本・イタリア・英国の三カ国間の共同研究体を構築し、以下のアプローチを行った。

(1) 筋特異的シノビオリン KO マウスの樹立: Jackson 研究所より購入した muscle creatine kinase (MCK) プロモーターによる心筋・骨格筋特異的 Cre 発現マウス (Tg(Ckmm-cre)) を、シノビオリン floxed

マウス (Syvnl1/fl) と二回交配し、筋肉特異的シノビオリン KO マウス (MCK-cre Syvnl1/fl) マウスを作製した。

(2) シノビオリン阻害剤の筋萎縮モデルでの効果検討; 尾部懸垂器具を用い上記筋特異的 KO マウスの尾部を吊り上げ後肢が地面につかないようにし、この状態で 2 週間飼育することで筋萎縮モデルを作製し、同時にシノビオリン阻害剤を隔日に腹腔投与する。東京医大動物実験規則に従い安楽死後のマウスの左右後肢から、ヒラメ筋、足底筋、腓腹筋、前脛骨筋、長指伸筋、大腿四頭筋に分けて採取し、以下の ~ の解析を行う。

筋肉の重量測定。病理学的解析; HE 染色、Gomori-trichrome 染色、シノビオリン、SAGA,PGC-1、NRF2 に加え、筋萎縮関連分子 (collagen VI, GDF11, Irisin, Beclin 1, FNDC5, mTOR, IGF-1, PI3K, atrogen-1, LC3, PDGF receptor, Pax7, MyoD, myogenin など) の免疫組織化学的染色を行う。電子顕微鏡による解析。ミトコンドリア機能解析。

ミトコンドリア関連因子の発現量の解析; リアルタイム PCR 法によりミトコンドリア合成、エネルギー代謝、ならびに atrogen-1 や myostatin などの筋萎縮に關与する遺伝子の mRNA レベルでの発現量定量を行う。

## 4. 研究成果

(1) 筋特異的シノビオリン KO マウスの樹立が完遂した。

(2) (1) を用いて横紋筋におけるシノビオリンの生理学的意義、ならびに筋萎縮における同分子の作用が明らかになってきている。

(3) シノビオリン抑制剤の筋萎縮抑制効果が証明された (論文準備中)。

(4) シノビオリンの阻害活性を有し、かつ食歴のある天然物にシノビオリン阻害活性があること見出し商品開発に成功した。

これらの成果により迅速に LGMD をはじめとする難治性病態に対する治療法開発の可能性が高まったため

## 5. 主な発表論文等

(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 10 件)

H28 年度

1 Aratani S, Fujita H, Yokota M, Nishioka K, Nakajima T, Yagishita N E3 Ubiquitin Ligase Synoviolin Inhibitors has Effects on Obesity. J.Obes.Chronic.Dis. 1 (Suppl 1), S46(2016)査読有

2 Nakajima T Synoviolin, as a Novel Factor for Understanding Obesity and Metabolic Disorders Based on Chronic

- Inflammation. *J. Obes. Chronic. Dis.* 1 (Suppl 1), S11(2016) 査読有
- 3 Sato Y, Mabuchi Y, Miyamoto K, Araki D, Niibe K, Houlihan DD, Morikawa S, Nakagawa T, Nakajima T, Akazawa C, Hori S, Okano H, Matsuzaki Y Notch2 signaling regulates the proliferation of murine bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells via c-Myc expression. *PLoS ONE* 11(11):e0165946(2016) 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0165946.
  - 4 Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K, Nakajima T Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin. *Sci. Rep.* 6;36943(2016) 査読有 DOI: 10.1038/srep36943.
  - 5 Fujimoto E, Matsushita Y, Nakajima T, Yagishita N, Yamasaki T, Nakanishi T CD81 Mediated Regulation of Synovialin Expression in Synovial Sarcoma Cells. *J. Hard Tissue Biol.* 25(4):377- 382 DOI: 10.2485/jhtb.25.377 査読有
  - 6 Nakajima F, Aratani S, Fujita H, Nakatani K, Makita K, Nakajima T A case of fibromyalgia involving pain throughout the body treated with site-specific targeted pain control. *Springerplus* 5(1):1027(2016) 査読有 DOI: 10.1186/s40064-016-2572-z.
  - 7 Fujita H, Aratani S, Fujii R, Yamano Y, Yagishita N, Araya N, Izumi T, Azakami K, Hasegawa D, Nishioka K and Nakajima T Mitochondrial Ubiquitin Ligase Activator of NF- B (MULAN) regulates NF- B signaling in ER stress-stimulated cells. *Int J Mol Med.* 37(6)1611-1618(2016) 査読有 DOI:10.3892/ijmm.2016.2566
  - 8 Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I, Yokota S, Nakajima T, Iguchi Y Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. *The Autonomic Nervous System (自律神経 @日本自律神経学会)* 53(1): 49-64(2016) 査読有
  - 9 Maeda T, Tanabe-Fujimura C, Fujita Y, Abe C, Nanakida Y, Kun Zou, Liu J, Liu S, Nakajima T, Komano H NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 inhibits the proteasomal degradation of homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 473(4):1276-1280(2016) 査読有 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.057
- H27 年度
- 10 Fujita H, Yagishita N, Aratani S, Saito-Fujita T, Morota S, Yamano Y, Magnus J. Hansson, Inazu M, Kokuba H, Katsuko Sudo K, Sato E, Kawahara K, Nakajima F, Hasegawa D, Higuchi H, Sato T, Araya N, Usui C, Nishioka K, Nakatani Y, Maruyama I, Usui M, Hara N, Uchino H, Eskil Elmer, Nishioka K, Nakajima T The E3 ligase synovialin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1. *EMBO J* 34(8):1042-1055(2015) 査読有 DOI: 10.15252/embj.201489897
- 〔学会発表〕(計 46 件)
- H27 年度
- 1 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、山野嘉久、須藤カツ子、内野博之、西岡久寿樹、中島利博 リウマチ発症因子シノピオリンによる新規エネルギー代謝機構の解明 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2016.10.14 アキバプラザ「レセプションホール」(東京都・千代田区)
  - 2 荒谷聡子、藤田英俊、八木下尚子、山野嘉久、西岡久寿樹、中島利博 関節リウマチにおける転写後修飾による多重化シグナル調節機構の解析 第 3 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス 2016.10.14 アキバプラザ「レセプションホール」(東京都・千代田区)
  - 3 中島利博 シノピオリンが拓く慢性炎症・関節リウマチの病態メカニズムと新規治療法の開発 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.14 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
  - 4 窪内郁恵、薦田昭宏、橋本聡子、渡邊彩花、島津央、川口佑、杉田裕介、菅原貴和、渡邊真也、中谷孝、中島利博 線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法と理学療法の関連性について 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.18 KFC ホール(東京都・墨田区)
  - 5 西森美佐子、山口結花、梅原由加里、中平律子、荒谷聡子、中島若巳、北川中行、中谷孝、中島利博 線維筋痛症における超音波検査の役割 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.18 KFC ホール(東京都・墨田区)
  - 6 大西孝宏、黒岩義之、横田俊平、中島利博、西岡久寿樹 HANS 諸症状の時系列的な病態解析について 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.18 KFC ホール(東京都・墨田区)
  - 7 黒岩義之、横田俊平、中島利博、平井利明、大西孝宏、中村郁朗、西岡久寿樹 HPV

- ワクチン接種後に起こる神経内分泌攪乱の発症様式：HANS 137 例にみられた 112 症例の解析から 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.18 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 8 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博 ヒトにおけるシノビオリン阻害剤の効果の検証 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 9 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博 マウスモデルを用いたシノビオリン阻害活性を有する天然物の効果の検証 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 10 藤田英俊、荒谷聡子、西岡久寿樹、中島利博 シノビオリン阻害剤の探索 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 11 荒谷聡子、藤田英俊、黒岩義之、臼井千恵、西岡久寿樹、中島利博 ヒトパピローマウイルスワクチン関連神経免疫異常症候群モデルマウスの解析 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 12 西森美佐子、山口結花、梅原由加里、澁谷美雪、荒谷聡子、中島若巳、北川中行、中谷孝、中島利博 線維筋痛症における当院の関節超音波検査の取り組みと役割 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 13 梅原由加里、山口結花、長野愛子、永森ひさみ、北川中行、中谷孝、中島利博 入院中 FM 患者の日常生活指導 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 14 山口結花、藤島みどり、梅原由加里、永森ひさみ、長野愛子、中平律子、北川中行、中谷孝、中島利博 線維筋痛症・難病センターにおける外来患者の症例報告 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 15 斎藤麻衣、矢野由紀、薦田昭宏、中谷孝、中島利博 線維筋痛症にともなうドライマウスに対するアプローチ 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 16 黒田祐子、渡邊彩花、薦田昭宏、橋本聡子、手島議起、中谷孝、中島利博 生理的コスト指数と主観的運動強度の関係性 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 17 薦田昭宏、橋本聡子、窪内郁恵、黒田祐子、渡邊彩花、手島議起、中島若巳、中谷孝、中島利博 線維筋痛症に対する運動学習における運動イメージの活用 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 18 手島議起、渡邊彩花、薦田昭宏、橋本聡子、黒田祐子、中谷孝、中島利博 線維筋痛症患者に対するスーパーライザー照射後の即時効果について 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 19 多尾聡美、姫田敬、薦田昭宏、中谷孝、中島利博 線維筋痛症患者における当院での作業療法の取り組み 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 20 河野麻衣、薦田昭宏、橋本聡子、中谷孝、中島利博 社会復帰に向け生活リズムの獲得に着目した一症例 日本線維筋痛症学会第 8 回学術集会 2016.9.17 KFC ホール(東京都・墨田区)
- 21 中島利博 新規自己炎症症候群モデルマウスの樹立とシノビオリン阻害剤の効果 第 17 回 運動器科学研究会 2016.9.2 大阪大学中之島センター(大阪府・大阪市)
- 22 Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Yokota M, Nishioka K, Nakajima T E3 Ubiquitin ligase synoviolin inhibitors has effects on obesity. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)2016.7.25 Hampton Inn Tropicana and Event Center(Las Vegas・USA)
- 23 Aratani S, Nakajima T Synoviolin, as a novel factor for understanding obesity and metabolic disorders based on chronic inflammation. International Conference on Obesity and Chronic Diseases (ICOCD-2016)2016.7.26 Hampton Inn Tropicana and Event Center(Las Vegas・USA)
- 24 Nazgul Omurzakova,Nakajima T Study on Clinical-Functional Peculiarities Assessment of Rheumatic Pheumatic Fever in the Kyrgyz Republic. The World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health (WCC 2016)2016.6.6(Mexico City・Mexico)
- 25 平井利明、黒岩義之、内山眞幸、林毅、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、井口保之 子宮頸癌ワクチン接種後の中枢神経障害：脳血流検査、脳波、内分泌検査異常について 第 57 回日本神経学会総会 2016.5.19 神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)
- 26 黒岩義之、平井利明、中村郁朗、中島利博、横田俊平、内山眞幸、林毅、西岡久寿樹 HPV ワクチン接種後神経内分泌障害を呈した 104 例：新規症候群のベッドサイド三段階診断群の三段階診断 第 57 回日本神経学会総会 2016.5.19 神戸コンベンションセンター(兵庫県・神戸市)
- 27 Nakajima T Synoviolin, as a new stellar factor for understanding chronic inflammation. MOSCOW INTERNATIONAL FORUM OF BONES AND JOINTS

- DISORDERS/THE INTERNATIONAL SCHOOL CONFERENCE (ISC)2016.4.19 Azimut Moscow Olympic Hotel(Moscow, Russia)
- H27 年度
- 28 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、須藤カツ子、中島若巳、内野博之、西岡久寿樹、中島利博 慢性炎症に関わるシノビオリンの新規エネルギー代謝調節機構 BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) 2015.12.3-4 神戸ポートアイランド (兵庫県・神戸市)
- 29 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹 HPV ワクチン副反応発症の病因・病態 第 30 回日本臨床リウマチ学会 2015.11.22 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
- 30 平井利明、井口保之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、黒岩義之 ヒトパピローマウィルスワクチン接種後の情動・自律神経障害：症候学的ならびに脳血流画像所見 第 68 回日本自律神経学会総会 2015.10.29 ウィンクあいち(愛知県・名古屋市)
- 31 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、西岡久寿樹、平井利明 ヒト・パピローマウィルス・ワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察 第 68 回日本自律神経学会総会 2015.10.30 ウィンクあいち (愛知県・名古屋市)
- 32 Nakajima T About prospects and future plans of the Kyrgyz - Japan cooperation in rheumatic feve.OPENING CEREMONY OF KYRGYZ - JAPAN RESEARCH CENTER 2015.10.10 Conference Hall of Ak-Keme hotel (Bishkek, Kyrgyz Republic)
- 33 Nakajima T Decade of Kyrgyz - Japanese cooperation: the mission against the chronic rheumatic heart diseases - past, present and future. KYRGYZ NATIONAL CONGRESS OF RESPIRATORY AND ALLERGIC DISEASES/EURO-ASIAN INTERNATIONAL PRIMARY CARE RESPIRATORY GROUP (IPCRG) SYMPOSIUM/ III KOGRESS OF KYRGYZ THORACIC SOCIETY 2015.10.9 Conference Hall of Ak-Keme hotel(Bishkek, Kyrgyz Republic)
- 34 黒岩義之、横田俊平、中村郁朗、中島利博、平井利明、西岡久寿樹 Anatomical diagnosis からみた HANS 発症のメカニズム 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 35 横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 身体多機能障害疾患としての HANS の症候と一元的病巣の推察 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 36 平井利明、横田俊平、中村郁朗、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 HANS の治療について 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 37 藤田英俊、荒谷聡子、八木下尚子、西岡久寿樹、中島利博 慢性炎症に関わるシノビオリンの新しい生体機能 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 38 中村郁朗、横田俊平、黒岩義之、中島利博、西岡久寿樹 HPV ワクチン副反応の国際的共通性 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 39 薦田昭宏、窪内郁恵、橋本聡子、黒田祐子、中島若巳、澁谷美雪、中谷孝、中島利博 線維筋痛症の認知的側面に対するリハビリテーション 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 40 窪内郁恵、薦田昭宏、橋本聡子、渡邊彩花、島津央、河口佑、青山勝、渡邊真也、中谷孝、中島利博 線維筋痛症例に対する反復性経頭蓋磁気刺激法の効果と関連因子 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 41 臼井千恵、西岡健弥、荒谷聡子、藤田英俊、山野嘉久、中島利博、西岡久寿樹 線維筋痛症の心的外傷性ストレスに対する脆弱性：東日本大震災後 19 ヶ月間の追跡研究 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 42 中島若巳、荒谷聡子、藤田 英俊、中谷孝、中島 利博 大腿骨頸部骨折が発症の引き金となった背部痛・咽喉頭部異常感に仙骨硬膜外ブロックが有効であった線維筋痛症の 1 症例 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 43 西森美佐子、尾崎鈴子、藤島みどり、山口結花、梅原由加里、荒谷聡子、中島若巳、中谷孝、中島利博 線維筋痛症における超音波検査の有用性の検討 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセンター(東京都・新宿区)
- 44 山口結花、藤島みどり、梅原由加里、長野愛子、永森ひさみ、北川中行、中谷孝、中島利博 線維筋痛症・難病センター外来看護師としての取り組み 日本線維筋痛症学会第 7 回学術集会 2015.10.3 ベルサール新宿グランドコンファレンスセン

- ター(東京都・新宿区)
- 45 Nakajima T Synoviolin and metabolic disorder. Shanghai-Tokyo Workshop on Rheumatology 2015 2015.7.31 Sheraton Shanghai Pudong(上海・中国)
- 46 小松梨恵、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、藤井亮爾 コラーゲン誘導関節炎における CDK6 阻害剤の効果 第 59 回日本リウマチ学会 総会・学術集会 2015.4.23 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

〔図書〕(計 1 件)

H28 年度

Yagishita N, Aratani S, Fujita H, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T InTech Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (2016)151(121-135)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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〕

ホームページ等  
東京医科大学医学総合研究所運動器科学研究部門

<http://toshinakajima2014.wixsite.com/tokyomed>

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )