

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08675

研究課題名(和文) シノビオリンによる新規調節機構を介したリウマチ滑膜細胞の生理学的意義の解明

研究課題名(英文) The study of physiological mechanisms of rheumatoid synovial cells by Synoviolin

研究代表者

八木下 尚子 (Yagishita, Naoko)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・講師

研究者番号：40367389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)滑膜細胞に過剰発現するシノビオリンは、小胞体関連タンパク質分解で機能するユビキチン化酵素である。シノビオリンは、小胞体ストレス誘導性アポトーシスを抑制することで滑膜細胞の過増殖を引き起こしRAの発症因子となる。またシノビオリンはp53によるアポトーシス経路とミトコンドリアを介したエネルギー代謝を制御する。そこでシノビオリンのトコンドリア制御を介した滑膜細胞の機能を解明するため滑膜細胞特異的シノビオリンKOマウスを作製した。このマウスに関節炎モデルを適用することで、個体レベルでの新たな知見が得られるものと期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シノビオリンKOマウスは、600以上も存在するといわれるRING型のE3ユビキチン化酵素の中で唯一致死となるマウスであり、時期特異的KOマウスも致死となるという結果をあわせると、シノビオリンは代替性のない分子であり、生体内において非常に重要な機能を持つといえる。また、シノビオリンの酵素活性阻害剤も有することから、ある1つの機能が明らかとなればその活用範囲は大きい。シノビオリンはRA、がん、そして慢性炎症、線維化と多くの病態に関与することが考えられるため、RA領域にとどまらない大きな広がりをもった意義ある研究になると考えている。

研究成果の概要(英文)：We recently cloned Synoviolin as an overexpressing molecule in rheumatoid synovium, and has been verifying its critical roles in RA. Synoviolin is endoplasmic reticulum (ER)-resident E3 ubiquitin ligases, and is involved in ER-associated degradation (ERAD). In addition, Synoviolin negatively regulates the tumor suppressor p53 in the cytoplasm by ubiquitinating p53. Therefore, Synoviolin regulates both apoptosis in response to ER stress and a p53-dependent apoptotic pathway. Furthermore, Synoviolin interacted with and ubiquitinated the thermogenic coactivator peroxisome proliferator activated receptor coactivator (PGC)-1. Then, Synoviolin regulates mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1. In this study, we investigated the role of synovial cells using synoviolin conditional knockout mice.

研究分野：分子生物学、実験動物学

キーワード：関節リウマチ 滑膜細胞 シノビオリン 小胞体関連分解 E3ユビキチン化酵素 がん細胞 エネルギー代謝

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

関節には骨相互を連結固定する働きと、骨相互の運動性を保つ働きがあり、正常な骨格を形成し、正確な運動機能を発揮するための重要な器官である。構造学的には、骨端が硝子軟骨で覆われ、その周囲が関節包で囲まれた構造をとり、この密閉された低酸素な空間を関節腔とよぶ。関節腔を構成する細胞のうち、軟骨細胞、またその近傍の骨芽細胞・破骨細胞・骨細胞の機能に関しては、近年の分子細胞生物学の発展により急速に解明された。しかしながら滑膜細胞に関する研究は遅れ、明確な細胞学的特性は不明なままであった。

我々はこれまでに滑膜細胞が過増殖した疾患として知られる関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) に着目して研究を進め、小胞体膜上に局在する小胞体関連タンパク質分解 (Endoplasmic reticulum-associated degradation; ERAD) の E3 コピキチン化酵素シノビオリンを発見した。我々は、シノビオリンが RA 病態形成の様々な過程に関与することを明らかとし、他のグループからはシノビオリンが抗 TNE 製剤の感受性決定因子であること、慢性炎症の分子標的となること、B 細胞の分化に関わることなどが報告された。特筆すべきは、滑膜細胞に過剰発現したシノビオリンが ERAD を活性化し、その基質となる折りたたみに失敗したタンパク質 (unfolded protein) の分解を促進させることにより、小胞体の破たん・細胞死を回避し、滑膜細胞過増殖を引き起こすという機序であり、これは RA 発症そのものに関与する。この本来であれば小胞体ストレスによって誘導されるアポトーシスを、シノビオリンを介した ERAD の活性化によって回避するという機構を、「hyper-ERAD」という新たな科学的概念として提唱した。また、シノビオリン KO マウスを用いた網羅的プロテオーム解析では、シノビオリン特異的基質の 1 つとしてがん抑制遺伝子 p53 を同定した。このことから RA 滑膜細胞では、過剰に発現したシノビオリンが小胞体ストレス誘導性アポトーシスと p53 依存性アポトーシスを二元的に制御していることが明らかとなった。

さらに最近の研究により、シノビオリンは転写共役因子 PGC-1 を基質とすること、Nrf2 の制御に関わることを明らかとした。正常な細胞では、ミトコンドリアが ATP 産生の大部分を担い、細胞内エネルギー代謝の中心となっている。ミトコンドリアの生成と機能制御に関しては、PPAR、Nrf2、ER などの転写因子とその転写共役因子である PGC ファミリーによる転写レベルでの制御が重要であることが知られているが、シノビオリンが PGC-1 と Nrf2 を介して二元的にミトコンドリアを制御することは、きわめて効率的なエネルギー代謝調節機構であるといえる。以上の一連の研究により、シノビオリンが多彩な機能を有することが明らかとなったが、一見それぞれが無関係とも思えるその生物学的意義について考察すると、ある共通点が浮かび上がってくる。それは「滑膜細胞」と「がん細胞」である。

固形がんは、単一で発生した細胞が増殖を繰り返し大きな細胞塊となる。この成長したがん組織では血管新生が伴わないため低酸素状態に曝されることからそれに適応するかのよう様々な機序を獲得している。低酸素の曝露で引き起こされる p53 の変異はアポトーシスの抵抗性を獲得、また低酸素誘導因子 HIF-1 を介して、いわゆるワーブルグ効果と呼ばれる嫌気性解糖によるエネルギー産生を行う。一方で滑膜組織もまた生体内では眼球と並んで唯一の低酸素状態に曝された組織である。通常は一層で関節腔を覆っている滑膜細胞が、RA という病態を形成するために、あたかもがん細胞のように増殖するために獲得した機能とは、前述したとおりシノビオリンによる小胞体ストレス誘導性アポトーシス、p53 依存性アポトーシスの抑制である。ここで最近の研究によりシノビオリンがミトコンドリア制御も行うことが明らかとなり、これが RA 滑膜細胞でも起こっているとすれば、がん細胞と全くといっていいほど同様の増殖の戦略をとっていることになる。そこで RA におけるエネルギー代謝について予備的検討を行ったところ、変形性関節症 (OA) 滑膜細胞に比べ、RA 滑膜細胞では、ミトコンドリアの活性が低下しているという結果が得られた。

## 2. 研究の目的

RA 滑膜細胞では、過剰発現したシノビオリンがミトコンドリアの活性を低下させ、酸化リン酸化による好氣的解糖から嫌気性解糖にシフトさせて、低酸素状態でもエネルギー産生が行える、増殖しやすい環境を整えている可能性が強く示唆された。

そこで本研究では、がん細胞との共通点を考慮し、シノビオリンのミトコンドリア制御を介した滑膜細胞の生理機能とその生物学的意義の解明を試みる。

### 3. 研究の方法

RA 滑膜細胞を用いて、RA ではシノビオリンを介したミトコンドリア制御がどのようになっているのかを用いて検討する。これにより、RA 滑膜細胞におけるシノビオリンを介したミトコンドリア制御機構の存在が明らかとなり、RA 滑膜細胞においてがん細胞のようにエネルギー産生が好気性解糖から嫌気性解糖へとスイッチしているかが明らかとなる。さらには滑膜細胞特異的シノビオリン KO マウスを作製し、関節炎における個体レベルでのシノビオリンを介したミトコンドリア制御について検討を行う。これら一連の検討により、シノビオリンの機能を介した滑膜細胞の生理機能の解明を試みる。

### 4. 研究成果

シノビオリンのミトコンドリア制御を介した滑膜細胞の生理機能とその生物学的意義の解明を試みることを目的として、RA 患者由来滑膜細胞の採取を進めた。さらに、Prg4 プロモーター制御下で Cre を発現するマウスをシノビオリン floxed マウスと掛け合わせることで滑膜細胞特異的シノビオリン KO マウスを作製した。これらのマウスに対し、7 週齢の時点でタモキシフェンを腹腔内投与しシノビオリンを欠損させ、観察、食餌量測定、体重測定、病理学的検査を行った。その結果、コントロール群と比較して外見上の異常、食餌量の変動、体重の変動は認められなかった。また、骨組織での病理学的所見は認められなかった。さらに観察および剖検により癌化が認められるかを確認したものの、特に癌化は認められず、コントロール群と比較しても変化は認めなかった。また、繁殖している系統に II 型コラーゲン誘発関節炎モデルの適用を試みようとしたところ、難しいことが判明したため、II 型コラーゲン誘発関節炎モデルに感受性の高い DBA1/J 系統への戻し交配を行った。このマウスで II 型コラーゲン誘発関節炎モデルを適用することで、個体レベルでの新たな知見が得られるものと期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamaguchi I, Furusawa Y, Kawaguchi T, Yagishita N, Tanzawa K, Yamano Y, Matsuda F.   | 4. 巻<br>264             |
| 2. 論文標題<br>Establishment of a Comprehensive Information Infrastructure and a Support Organization for Rare Disease Research in Japan (RADDAR-J). | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Stud Health Technol Inform   | 6. 最初と最後の頁<br>1080-1083 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3233/SHTI190391.  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>八木下尚子, 山野嘉久.                 | 4. 巻<br>92(3)         |
| 2. 論文標題<br>患者レジストリの分類                  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>脳神経内科                        | 6. 最初と最後の頁<br>271-275 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Higuchi A, Takita M, Yoshii A, Akiyama T, Nemoto T, Nakahira R, Nakajima T, Fukahori H, Tsubokura M, Igarashi R.   | 4. 巻<br>250(1)      |
| 2. 論文標題<br>Absence of Relatives Impairs the Approach of Nurses to Cardiopulmonary Resuscitation in Non-Cancer Elderly Patients without a Do-Not-Attempt-Resuscitation Order: A Vignette-Based Questionnaire Study. | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>The Tohoku Journal of Experimental Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>71-78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する        |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ishida Y, Fujita H, Aratani S, Chijiwa M, Taniguchi N, Yokota M, Ogihara Y, Uoshima N, Nagashima F, Uchino H, Nakajima T.   | 4. 巻<br>18(2)           |
| 2. 論文標題<br>The NRF2-PGC-1 pathway activates kynurenine aminotransferase 4 via attenuation of an E3 ubiquitin ligase, Synoviolin, in a cecal ligation/perforation -induced septic mouse model. | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol. Med. Rep.  | 6. 最初と最後の頁<br>2467-2475 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892 / mmr.2018.9175   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Maeda T, Fujita Y, Tanabe-Fujimura C, Zou K, Liu J, Liu S, Kikuchi K, Shen X, Nakajima T, Komano H.                          | 4. 巻<br>41(6)         |
| 2. 論文標題<br>An E3 Ubiquitin Ligase, Synoviolin, Is Involved in the Degradation of Homocysteine-Inducible Endoplasmic Reticulum Protein. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Biol. Pharm. Bull.   | 6. 最初と最後の頁<br>915-919 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248 / bpb.b18-00015  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fujita H, Aratani S, Yagishita N, Nishioka K, Nakajima T.                            | 4. 巻<br>8(6)            |
| 2. 論文標題<br>Identification of the inhibitory activity of walnut extract on the E3 ligase Synv1. | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol. Med. Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>5701-5708 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892 / mmr.2018.9576  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Matsubara T, Inoue H, Nakajima T, Tanimura K, Sagawa A, Sato Y, Osano K, Nagano S, Ueki Y, Hanyu T, Hashizume K, Amano N, Tanaka Y, Takeuchi T.                | 4. 巻<br>4;4(2)  |
| 2. 論文標題<br>Abatacept in combination with methotrexate in Japanese biologic-naive patients with active rheumatoidarthritis: a randomised placebocontrolledphase IV study. | 5. 発行年<br>2018年 |
| 3. 雑誌名<br>RMD Open.  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1136 / rmdopen-2018-000813  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-       |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>八木下尚子, 中島利博.                 | 4. 巻<br>37(9)       |
| 2. 論文標題<br>関節リウマチ発症因子シノビオリン.           | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>アレルギーの臨床                     | 6. 最初と最後の頁<br>72-78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K. | 4. 巻<br>75            |
| 2. 論文標題<br>A Study of Brain Metabolism in Fibromyalgia by Positron Emission Tomography.                           | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.  | 6. 最初と最後の頁<br>120-127 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.pnpbp.2017.01.012   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Aratani S, Fujita H, Yagishita N, Yamano Y, Okubo Y, Nishioka K, Nakajima T. | 4. 巻<br>9               |
| 2. 論文標題<br>Inhibitory effects of ubiquitination of synoviolin by PAD14.                | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol. Med. Rep.   | 6. 最初と最後の頁<br>9203-9209 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/mmr.2017.7764                                      | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>八木下尚子、中島利博                   | 4. 巻<br>37 (2)       |
| 2. 論文標題<br>関節リウマチ発症因子シノビオリン            | 5. 発行年<br>2017年      |
| 3. 雑誌名<br>アレルギーの臨床                     | 6. 最初と最後の頁<br>94-100 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>藤田英俊、中島利博                    | 4. 巻<br>25 (2)        |
| 2. 論文標題<br>医学用語解説 ゲノム編集技術              | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>炎症と免疫                        | 6. 最初と最後の頁<br>168-170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, Tanzawa K, Kamatani Y, Natsukawa M, Takahashi Y, Kosugi S, Yamano Y, Matsuda F. |
| 2. 発表標題<br>An Integrative Platform for Rare Diseases Research of Japan.  |
| 3. 学会等名<br>第60回日本神経学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>佐藤知雄、八木下尚子、山内淳司、堤俊太郎、新谷奈津美、井上永介、高田礼子、山野嘉久。 |
| 2. 発表標題<br>HAM患者レジストリより収集分析されたHAM患者のリアルワールドデータ。       |
| 3. 学会等名<br>第31回日本神経免疫学会学術集会                           |
| 4. 発表年<br>2019年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>八木下尚子、高橋克典、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久。             |
| 2. 発表標題<br>HAM診療ガイドライン2019策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査。 |
| 3. 学会等名<br>第6回日本HTLV-1学会学術集会                      |
| 4. 発表年<br>2019年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤知雄、八木下尚子、山内淳司、堤俊太郎、新谷奈津美、井上永介、高田礼子、山野嘉久。  |
| 2. 発表標題<br>HTLV-1関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析。 |
| 3. 学会等名<br>第37回日本神経治療学会学術集会                            |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久           |
| 2. 発表標題<br>HAM診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査 |
| 3. 学会等名<br>第37回日本神経治療学会学術集会                  |
| 4. 発表年<br>2019年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小松梨恵, 關巖, 佐藤知雄, 許斐康嗣, 青野浩之, 遊道和雄, 仁木久照, 西岡久寿樹, 中島利博, 藤井亮爾. |
| 2. 発表標題<br>SPACIA1/SAAL1の遺伝子欠損はCDK6のmRNA分解に関与し、CIAモデルにおける関節炎の進展を軽減する  |
| 3. 学会等名<br>第34回日本整形外科学会基礎学術集会   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤井亮爾, 小松梨恵, 中島利博, 仁木久照, 遊道和雄.             |
| 2. 発表標題<br>関節リウマチ滑膜細胞においてTNF はcdk4ではなくcdk6遺伝子を発現誘導する |
| 3. 学会等名<br>第34回日本整形外科学会基礎学術集会                        |
| 4. 発表年<br>2019年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>荒谷聡子, 宮川聡美, 藤田英俊, 中島利博.               |
| 2. 発表標題<br>シノビオリンを介した全身性エリテマトーデスの病因・病態制御メカニズムの解析 |
| 3. 学会等名<br>第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス                |
| 4. 発表年<br>2019年                                  |



|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤田英俊, 荒谷聡子, 横田真穂, 中島利博. |
| 2. 発表標題<br>リウマチ滑膜細胞の新規増殖機構の解明      |
| 3. 学会等名<br>第6回JCRベーシックリサーチカンファレンス  |
| 4. 発表年<br>2019年                    |

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>薦田昭宏, 橋本聡子, 中谷孝, 中島利博. |
| 2. 発表標題<br>線維筋痛症患者の歩行特性について       |
| 3. 学会等名<br>日本線維筋痛症学会第11回学術集会      |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤田英俊, 荒谷聡子, 宮川聡美, 松本滉平, 中島利博. |
| 2. 発表標題<br>リウマチ滑膜細胞の増殖における分子メカニズムの解明     |
| 3. 学会等名<br>第8回医薬工3大学包括連携推進シンポジウム         |
| 4. 発表年<br>2019年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小林賢礼, 内野博之, 石田裕介, 長島史明, 柴田勝一郎, 中島利博, 藤田英俊.  |
| 2. 発表標題<br>Metabolomic Analyses of Brain Tissue in a Cecal Ligation and Puncture-induced septic mouse model of Cyclophilin D KO mouse. |
| 3. 学会等名<br>第183回東京医科大学医学会総会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Nakajima T  |
| 2. 発表標題<br>What Rheumatoid synovial cells tell us: apoptosis.  |
| 3. 学会等名<br>APLAR ' S EXTENSIVE COURSE ON RHEUMATOLOGY ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Nakajima T.  |
| 2. 発表標題<br>Synoviolin as a novel factor for Rheumatoid Arthritis, chronic inflammation and metabolic disorders.                                       |
| 3. 学会等名<br>18th Myanmar Internal Medicine Conference 2017(in conjunction with 4th AFIM congress and 4th ACP Southeast Asian Chapter Meeting) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小松梨恵、遊道和雄、仁木久照、西岡久寿樹、中島利博、藤井亮爾.                 |
| 2. 発表標題<br>SPAC11/SAAL1が制御する CKD6 発現量の減少は RA 滑膜細胞の増殖を制御する。 |
| 3. 学会等名<br>第 61 回日本リウマチ学会 総会・学術集会                          |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>中島利博.                    |
| 2. 発表標題<br>ユビキチン化酵素シノビオリンの発見から臨床応用。 |
| 3. 学会等名<br>第13回日本臨床プロテオーム研究会        |
| 4. 発表年<br>2017年                     |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>荒谷聡子、藤田英俊、中島利博.                    |
| 2. 発表標題<br>リウマチ滑膜細胞のタンパク質の転写後修飾による二元的制御機構の解析。 |
| 3. 学会等名<br>第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム          |
| 4. 発表年<br>2017年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博.        |
| 2. 発表標題<br>関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。 |
| 3. 学会等名<br>第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2017年                        |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博       |
| 2. 発表標題<br>リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。         |
| 3. 学会等名<br>第 6 回医薬工 3 大学包括連携推進シンポジウム |
| 4. 発表年<br>2017年                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤田英俊、荒谷聡子、横田真穂、中島利博         |
| 2. 発表標題<br>関節リウマチにおけるタンパク質分解ネットワークの解明。 |
| 3. 学会等名<br>第 180 回東京医科大学医学会総会          |
| 4. 発表年<br>2017年                        |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>横田真穂、藤田英俊、荒谷聡子、中島利博 |
| 2. 発表標題<br>リウマチ滑膜細胞の増殖機構の解明。   |
| 3. 学会等名<br>第 180 回東京医科大学医学会総会  |
| 4. 発表年<br>2017年                |

〔図書〕 計1件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Yagishita N, Aratani S, Fujita H, Yamano Y, Nishioka K, Nakajima T. | 4. 発行年<br>2017年 |
| 2. 出版社<br>InTech  | 5. 総ページ数<br>150 |
| 3. 書名<br>New Developments in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis         |                 |

〔出願〕 計1件

|                                    |                               |               |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>ウォルフラム症候群の治療剤          | 発明者<br>中島利博、藤田英<br>俊、黒田雅彦、他4名 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、特許・特願2019- 61768 | 出願年<br>2019年                  | 国内・外国の別<br>国内 |

〔取得〕 計1件

|                                    |                           |               |
|------------------------------------|---------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>Wolfram症候群の新規治療法に関する発明 | 発明者<br>中島利博、藤田英俊、<br>他5名。 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、2019-61768       | 取得年<br>2019年              | 国内・外国の別<br>国内 |

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター<br/> <a href="http://nanchiken.jp/">http://nanchiken.jp/</a></p> |
|---|

## 6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------------------|---|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 中島 利博<br><br>(Nakajima Toshihiro)<br><br>(90260752) | 東京医科大学・医学部・教授<br><br><br><br><br>(32645) |    |